DERLEME REVIEW

DOI:10.5336/pharmsci.2022-90847

Kanser İlaçlarında Farmakogenetik: Geleneksel Derleme

Pharmacogenetics in Cancer Drugs: Traditional Review

Esra TEKCAN[a], Şengül TURAL[a]

[a]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD, Samsun, Türkiye

ÖZET Farmakogenomik, ilaç tedavisine yanıtın bireyler arası farklılık göstermesi ve bu değişken ilaç yanıtlarının altında yatan genetik mekanizmaların anlaşılmasına dayanır. Tedavide aynı ilacın aynı dozunun, bir grup hastada iyi yanıt oluşturabilirken, diğer bir grupta yeterli yanıt vermemesi, farklı bir grupta da ciddi yan etkilere ve hatta ölümlere neden olabilmesi mümkündür. Bu nedenle ilaç yanıtlarında bireyler arası farklılıklara belirgin şekilde katkıda bulunan DNA varyantlarının tanımlanması, tedavilerin etkinliğini artıracak ve ilaçların olumsuz yan etkilerinin oranını azaltacaktır. Genom dizilimi ve mutasyon analizi farmakogenomikte çok önemli araçlardır. Farmakogenomik, hem hastanın hem de tümörün genomunun araştırılmasını içerir, çünkü her ikisindeki varyasyonların kanser önleyici ilacın taşınması, dışarı akışı, alıkonması ve penetrasyonu üzerinde bir etkisi olduğu gözlemlenmiştir. İlaç yanıtının, reçete edilen ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerine ve ilaç metabolize eden enzimler ve taşıyıcılardaki bireysel hasta polimorfizmlerine bağlı olduğu bilinmektedir. Bu derleme, ilaç metabolize eden enzimlerdeki polimorfizmlerin ilaç yanıtları üzerindeki etkisine odaklanmaktadır. Antikanser ilaçlar, genellikle çok dar bir terapötik indekse sahiptir; bu nedenle hastayı hayatı tehdit eden toksisite riskine sokmadan maksimum faydayı elde etmek için uygun dozların kullanılması çok önemlidir. Ancak hedef proteinleri ve ilaç metabolize eden enzimleri kodlayan genlerdeki spesifik polimorfizmlerin kalıtımı nedeniyle uygun dozun ayarlanması o kadar kolay değildir. Bu derleme, bu tür polimorfizmlerin birkaç örneğini ve bunların tedaviye yanıt üzerindeki etkisini sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Farmakogenetik; polimorfizm; genetik; mutasyon

ABSTRACT Pharmacogenomics is based on the interindividual variation in response to drug therapy and the understanding of the genetic mechanisms underlying these variable drug responses. In the treatment, it is possible that the same dose of the same drug may cause a good response in one group of patients, while it may not respond adequately in another group, and it may cause serious side effects and even death in another group. Therefore, identifying DNA variants that significantly contribute to interindividual differences in drug responses will increase the efficacy of treatments and reduce the rate of adverse side effects of drugs. Genome sequencing and mutation analysis are very important tools in pharmacogenomics. Pharmacogenomics involves investigating the genome of both the patient and the tumor, as variations in both have been observed to have an effect on the transport, efflux, retention and penetration of the anticancer drug. It is known that drug response depends on the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs and individual patient polymorphisms in drug metabolizing enzymes and transporters. This review considers the impact of existing polymorphisms in drug metabolizing enzymes on drug responses. Anticancer drugs often have a very narrow therapeutic index; therefore, it is very important to use appropriate doses to obtain maximum benefit without putting the patient at risk of life-threatening toxicity. However, due to the inheritance of specific polymorphisms in genes encoding target proteins and drug metabolizing enzymes, it isn't so easy to adjust the appropriate dose. This review presents several examples of such polymorphisms and their impact on treatment response.

Keywords: Pharmacogenetics; polymorphism; genetics; mutation

Farmakogenetik, ilaç kullanımındaki bireysel farklılıkların neden olduğu genomik, proteomik, transkriptomik ve metabolomik olarak değişken ilaç yanıtının altında yatan mekanizmaların anlaşılmasını sağlar.[1] Farmakogenetikte mevcut varyasyonların kanser önleyici ilacın taşınmasında, dışarı akışı, alıkonması ve penetrasyonunda etkisi olduğu gözlemlenmiştir.[2] İnsan genomundaki varyasyonlar yaklaşık olarak her 300-1.000 nükleotitte bir meydana gelir ve tüm insan genomuna yayılmış 14 milyondan fazla tek nükleotid polimorfizmi [single nucleotide polymorphism (SNP)] vardır.[3] İlaç yanıtlarında bireyler arası varyasyonlara belirgin bir şekilde katkıda bulunan DNA varyantlarının tanımlanması, tedavilerin etkinliğini artıracak ve ilaçların olumsuz yan etkilerinin oranını azaltacaktır. İlaç yanıtının, ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerine ve ilaç metabolize eden enzimler ve taşıyıcılardaki bireysel

Correspondence: Esra TEKCAN
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı, Samsun, Türkiye
E-mail: esrabkr@hotmail.com

Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

Received: 25 Arp 2022 ***Received in revised form:*** 23 Aug 2022 ***Accepted:*** 18 Sep 2022 ***Available online:*** 23 Sep 2022

2630-5569 / Copyright © 2022 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

hasta polimorfizmlerine bağlı olduğu bilinmektedir.[4] Artan kanıtlar, bu tür varyantların, ilacı metabolize eden enzimlerin ve taşıyıcıların işlevini doğrudan etkileyebileceğini, bu da değişen etkinlik ve/veya advers ilaç reaksiyonlarının ortaya çıkmasına neden olduğunu göstermektedir.[5] Artan bilimsel veriler sayesinde, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi [Food and Drug Administration (FDA)] ve Avrupa İlaç Ajansı, dozu ayarlamak ve güvenlik riskini veya etkinliğini değerlendirmek için genomik biyobelirteçlerin belirlenmesi gereken 120'den fazla ilacı listelemiştir.[5] Kanser önleyici ilaçlar için FDA onaylı biyobelirteçler arasında, tamoksifen için sitokrom P450 2D6 (CYP2D6); fluorourasil (FU) ve kapesitabin için rucaparib ve dihidropirimidin dehidrogenaz (DPYD/DPD) ve sisplatin, merkaptopurin ve tioguanin için tiopürin S-metiltransferaz (TPMT) bulunur.[5]

BİREYSEL İLAÇ YANITINDAKİ VARYASYONLAR

İlaç metabolize eden enzimler 2 ana kategoriye ayrılabilir: Faz I metabolize edici enzimler; indirgeme, oksidasyon veya hidroliz yoluyla fonksiyonel grupların eklenmesi veya çıkarılmasında yer alır ve Faz II metabolize edici enzimler; bir kofaktörden bir substrata kısımların transferinden sorumlu olan enzimlerdir.[6] Faz I ilaç metabolize edici enzimlerin veya taşıyıcıların genlerindeki polimorfizmler ilaçların farmakokinetiğini, farmakodinamiğini değiştirebilir veya her ikisi de ilaç yanıtlarında farklılıklara neden olur.[7] Yapılan çalışmalarda, insan *sitokrom P450 (CYP*) genlerinin yüksek oranda polimorfik olduğu ve bu mutasyonların, enzim aktivitesinin tamamen yok olmasına, azalmasına, etkisiz kalmasına veya artmasına neden olabileceği gösterilmiştir.[6] CYP2D6, CYP2C19 ve CYP2C9, polimorfizmlere duyarlı en yaygın CYP enzimleridir.[5] Dört fenotip, CYP enzim aktivitesine dayalı olarak belirlenmiştir. Bunlar: Zayıf metabolizörler, azalmış enzim aktivitesine sahip ara metabolizörler, normal aktivite ile karakterize geniş metabolizörler ve son olarak artan aktiviteye sahip ultra hızlı metabolizörlerdir.[6] Zayıf metabolize ediciler, bir polimorfik enzim tarafından metabolize edilen bir ilacın daha yüksek konsantrasyonlarını sergileyecek ve böyle bir konsantrasyon daha uzun bir süre korunacaktır, bu nedenle advers reaksiyonların oluşmasını önlemek için bu tür hastalara daha düşük dozlar verilmesi gerektiği görülmektedir.[5] Buna karşılık, ultra hızlı metabolize edicilerde ilaç çok hızlı metabolize edildiğinden ve bazen plazmadaki terapötik konsantrasyonu elde edilemediğinden, optimal etkinliğe ulaşmak için birey daha yüksek dozlarda bir ilaçla tedavi edilmelidir.[5]

GENETİK VARYASYONLARIN ANTİKANSER TEDAVİ ETKİNLİĞİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

5-FU

Günümüzde 5-FU, gastrointestinal sistem malignitelerinin (örneğin kolorektal ve mide kanseri) tedavisi için en sık tercih edilen antikanser ilaçlarından biri olmaya devam etmektedir.[6] Bu ilacın dar bir terapötik indeksi vardır, bu da minimum etkili ve maksimum tolere edilebilir doz arasında küçük bir fark olduğu anlamına gelir.[7] Uygulanan dozun yaklaşık %80'i parçalanır ve ardından idrarla atılırken, 5-FU'nun %1-3'ü sitotoksik metabolitlere metabolize olur.[5] 5-FU, 3 yolla aktif metabolite dönüştürülen bir ön ilaç formunda uygulanır: Oratat fosforibozil transferaz, üridin fosforilaz ve timidin fosforilaz. Aktif ilaç, DNA sentezinin inhibisyonu ile sonuçlanan timidilat sentazı inhibe eder.[8] 5-FU esas olarak (~80-%85) karaciğerde DPD enzimi tarafından metabolize edilir; bu bir hız sınırlayıcı enzimdir.[2] İnaktif forma dönüşümün ardından bir floro-β-alanin formunda atılır.[5] Çalışmaların sonuçları, *DPD* ekspresyonunun tolerans ve 5-FU bazlı kemoterapiye yanıt ile ilişkili olduğunu göstermiştir.[6] Popülasyon sıklıkları, enzim fonksiyonu ve toksisite riski üzerindeki bilinen etkileri dikkate alındığında, c.1905+1G>A, c.1679T/G, c.2846A/T ve c.1129–5923C/G, 4 *DPYD* varyantı temel öneme sahiptir.[7] Özellikle c.1905+1G/A ve c.1679T/G, *DPD* etkinliği üzerinde en büyük zararlı etkiyi gösterir; buna karşılık, c.2846A/T ve c.1129-5923C/G'nin etkisi orta düzeydedir. Bu enzimin düşük seviyeleri, 5-FU birikimine ve ardından ciddi toksisite riskinde artışa dönüşür.[9] Enzimin yokluğu, 5-FU bazlı kemoterapi alırken ölümcül toksisitelere bile neden olabilir. Buna karşılık, *DPD*'nin yüksek ifadesi, tedaviye zayıf bir yanıta yol açar.[10] Morel ve ark., 3 SNP'nin (IVS14+1G/A, 2846A/T, 1679T/G)

derece 3 ila 4 toksisite ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.[11] IVS14+1G/A alleli için homozigot olan hastalarda *DPD* aktivitesi tamamen yoktur; bu nedenle 5-FU ile ilgili toksisiteler yaşamı tehdit edici ve hatta bazen ölümcül olabilir.[12] DPD eksikliği olan hastalarda 5-FU kullanımına ilişkin uyarı, FDA ve "Health Candida Sante Canada" tarafından ilaç etiketine eklenmiştir.[7] Gerçekten de farmakokinetik temelli bir 5-FU dozunun, optimal dozla tedavi edilen hasta miktarını artırdığı ve 5-FU'nun yan etkilerini azalttığı bulunmuştur.

İRİNOTEKAN

Topoizomeraz I inhibitörü olan irinotekan, çok çeşitli tümörlere karşı güçlü bir antitümör aktivite gösterir; bu nedenle en sık uygulanan kemoterapi ajanlarından biridir.[13] Birinci basamak tedavi olarak 5-FU ile kombinasyon hâlinde veya 2. basamak tedavide monoterapi olarak metastatik kolorektal kanser tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.[14] Hepatik *CYP3A4* ekspresyonunda gözlemlenen bireyler arası değişkenlik çok yüksektir (>100 kat); ancak önceden tanımlanmış 43 varyant allelden hiçbirinin varlığı bu değişkenliği açıklayamaz.[15] 7-etil-10-hidroksikamptotesine (SN-38) G oluşumunda gözlemlenen hastalar arası önemli değişkenlik, *UDP glukuronosiltransferaz ailesi 1 üyesi A1*'deki *(UGT1A1)* varyasyonların önemini ortaya koydu.[16] İrinotekanın düzenlenmesinde rol oynayan metabolik enzimlerdeki ve taşıyıcılardaki genetik polimorfizmler, farmakokinetik, etkinlik ve toksisite profillerindeki önemli değişkenlikten kısmen sorumludur.[17] Azalmış *UGT1* aktivitesine genetik olarak yatkın olan hastalar irinotekan ile tedavi edildiğinde, ciddi toksisite gelişimine daha fazla duyarlılık gösterir.[18] Çalışmaların sonuçları, *UGT1A1*6* ve *UGT1A1*28* polimorfizmlerinin, homozigot hastalarda irinotekan ve SN-38'e sistemik maruziyeti artırdığını ve dolayısıyla irinotekanla ilişkili advers olay riskini artırdığını göstermiştir.[19] *UGT1A1*'deki polimorfik (T: timin, A: adenin)n tekrarı, bazal transkripsiyonunu etkiler.[20] *UGT1A1*28* allellerinin prevalansı, farklı etnik gruplarda önemli ölçüde farklılık gösterir, hatta Kafkasyalılarda ve Afrikalı Amerikalılarda %35'e ulaşmaktadır.[20] Ayrıca Innocenti ve ark., promotörün haplotip yapısının Kafkasyalılar ve Afrikalı Amerikalılar arasında farklı olabileceğini öne sürmüşlerdir, çünkü Afrikalı-Amerikalılarda (TA)n ile -3279 ve -3279 ile -3156 (sırasıyla p=0,02, p=0,04) arasında sadece marjinal anlamlılık seviyeleri bulunmuştur.[21] Çalışmaların sonuçları, *UGT1A1*28* genetik varyantının, SN-38 glukuronidasyonun azalmasına ve ardından irinotekanın neden olduğu gastrointestinal ve hematolojik toksisiteye karşı artan duyarlılığa dönüştüğünü göstermiştir.[22] Bu varyant için homozigot olan hastalar, enzimatik aktivitede azalma gösterir ve irinotekan ile tedavi edildiğinde miyelosupresyon ve şiddetli diyare gelişimine yatkındır.[23] *UGT1A1*28* alleli için homozigot olan hastalara azaltılmış bir başlangıç dozu uygulanmalıdır. Çalışmaların sonuçları, bu yaygın (TA)n polimorfizminin, promotör bölgesindeki diğer polimorfizmlerle bağlantı dengesizliği içinde olduğunu göstermiştir: -3279 ve -3156 (p<0,0001).[21] Kafkas ırkında, bu 2 promotör varyantının (*UGT1A1* -3263T/G ve -3156G/A) irinotekanın neden olduğu 4. derece nötropeni veya diyare prevalansını artırdığı bulundu.[22] İrinotekanla ilişkili toksisite, *UGT1A1*'deki diğer polimorfizmlerin varlığı ile de ilişkilidir.[5] FDA, dozun belirlenmesinde ve irinotekan toksisitesinin tahmininde *UGT1A1* farmakogenetiğinin önemini doğrulamıştır.[22]

TAMOKSİFEN

Tamoksifen, östrojen reseptörü [estrogen receptor (ER)] pozitif meme kanserinin tedavisinde ve önlenmesinde yaygın olarak kullanılan seçici bir östrojen reseptör modülatörüdür.[6] Bu kanser türünün büyümesi genellikle östrojenlere bağlıdır; bu nedenle tedavisi bir ER'nin ligand bağlama alanına bağlanma yoluyla östrojen bağlanmasını bloke eden, seçici ER modülatörleri gerektirir.[5] Modülatörün bağlanması, ER'nin konformasyonel değişikliğine neden olur ve yardımcı aktivatörlerin bağlanmasına izin vermez. Tamoksifenin metabolizmasında çok sayıda enzim yer alır: Hepatik CYP3-A4, A5; CYP2-C9,19; CYP-1A2, 2B6, 2D6 ve flavin içeren monooksijenaz 1 ve 3 (Faz I) ile sulfotransferaz (SULT) 1A1 ve UGT'ler (Faz II); ancak en önemli rolü CYP2D6 ve CYP3A4/5 oynar.[24] Bu 2 enzim, tamoksifeni, daha sonra farmakolojik olarak endoksifene dönüştürülen 2 birincil metabolite (4 hidroksitamoksifen ve N-des-

metiltamoksifen) dönüştürür.[25] Bu aktif form, ER'ye tamoksifenden çok daha yüksek bir afinite gösterir.[26] *CYP2D6* aktivitesindeki varyasyonlar, (Z)-endoksifen ve (Z)-4-OH-tam'ın plazma konsantrasyonunun değişkenliğinin %39'a kadarını açıklar.[27] Bununla birlikte, bazı seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin veya seçici noradrenalin geri alım inhibitörlerinin birlikte uygulanmasının da endoksifenin plazma seviyelerini düşürdüğü ve tamoksifen tedavisinin etkinliğini olumsuz yönde etkilediği bulunmuştur.[28] Serum endoksifen düzeyleri daha düşük olan kadınların daha yüksek nüks ve diğer olumsuz sonuçlar riskine sahip olduğu bulundu; bu nedenle bunun tamoksifenin anahtar aktif metaboliti olduğu görülmektedir.[29] Birçok çalışma, *CYP2D6*'nın fonksiyonel olmayan veya düşük fonksiyonlu allellerini taşıyan tamoksifen ile tedavi edilen hastalarda sonucun daha kötü olduğunu göstermiştir.[30] Erken evre meme kanseri için adjuvan tamoksifen ile tedavi edilen 1.325 hastadan oluşan Alman ve ABD kohortlarının retrospektif bir analizi, zayıf metabolize edenlerin ve heterozigot hızlı/orta metabolize edenlerin, hızlı metabolize edenlere kıyasla nüks riskinin önemli ölçüde artırdığını ortaya koydu.[31] İtalyan Tamoksifen Denemesinden elde edilen veriler, *CYP2D6 *4/*4* genotipi olan kadınlarda hastalık nüksü riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir.[32] Benzer sonuçlar, bu genotipin daha yüksek hastalık nüksü riskine ve daha düşük sıcak basması insidansına sahip olduğu Goetz ve ark. tarafından gözlemlenmiştir.[33] Ayrıca metabolizması azalmış hastaların, yoğun metabolizörlere kıyasla nüks için önemli ölçüde daha kısa [p=0,034; adj. Hazard oranı "hazard ratio (HR)"=91; %95 güven aralığı (GA) 1,05-3,45] ve daha kötü nükssüz sağkalım olduğunu bulmuşlardır (p=0,017; adj. HR=1,74; 1,10-2,74).[34] Teh ve ark., *CYP2D6*10/*10* ve heterozigot boş allel ile *CYP2D6*1/*10* ve *1/*1* genotipleri ile karşılaştırıldığında, Asya popülasyonlarında nüks ve metastaz riskinin arttığını bildirmişlerdir (Odds oranı 13,14; %95 GA 1,57-109,94; p=0,004).[35] Buna karşılık başka bir çalışma, *CYP2D6* varyantları ile patolojik bir yanıt veya sıcak basması arasında bir ilişki bulamadı; bununla birlikte, preoperatif tamoksifen tedavisinden sonra *CYP2D6* varyantları ile *Ki-67* yanıtı arasında anlamlı bir ilişki gözlemlenmiştir (p=0,018).[36] *CYP2D6*10/*10* allelinin varlığının Doğu ve Güneydoğu Asya meme kanserli hastalarda hastalıksız sağkalımı, ilerlemeye kadar geçen süreyi ve genel sağkalımı azalttığı gösterilmiştir.[36]

6-MERKAPTOPÜRİN

Pürin antimetaboliti 6-Merkaptopürin (6-MP) lösemi tedavisinde kullanılır.[12] Antitümör etkisinin mekanizması, DNA ve RNA sentezi için gerekli olan nükleotidlerin oluşumunun inhibisyonuna dayanır. 6-MP'nin inaktif metabolitlere dönüştürülmesi, S-metilasyonunu katalize eden *TPMT* aktivitesi ile ilişkilidir. Bu nedenle *TPMT* genindeki fonksiyonel genetik polimorfizmler, ilacın biyoyararlanımını ve toksisitesini önemli ölçüde etkileyebilir.[5] Düşük ve yüksek aktiviteli *TPMT*'nin kalıtım şekli otozomal olarak eş baskındır. Kafkas popülasyonunda, bireylerin %89'u yüksek (normal) enzim aktivitesine (*TPMT*1*), %11'i ara aktiviteye ve %0,3'ü düşük aktiviteye sahiptir.[37] *TPMT*2-TPMT*24* varyant alleleri, hafif ila büyük ölçüde azaltılmış aktiviteler gösterir.[37] Düşük *TPMT* aktivitesine sahip bireylerin %80'den fazlası, aşağıdaki eş anlamlı olmayan kodlama polimorfizmlerinin taşıyıcılarıdır: *TPMT*2, TPMT*3A, TPMT*3B* ve *TPMT*3C*, bunlar kodlanmış proteinin dizisindeki değişikliklerle ilişkilidir.[38] *TPMT*'nin 3 allelinin (*TPMT*2, TPMT*3A, TPMT*3C*) varlığının, gözlenen *TPMT* eksikliği vakalarının yaklaşık %95'inden sorumlu olduğu bulunmuştur.[39] *TPMT*3C* taşıyıcılarında *TPMT*'nin aktivitesi 2 kat azalır, *TPMT*3B*'de 9 kat azalır ve *TPMT*3A* alleline sahip olanlar ihmal edilebilir *TPMT* aktivitesi gösterir.[39] Yukarıda bahsedilen allellerin tümü tarafından kodlanan proteinler, enzim eksikliği ile sonuçlanan hızlı proteolitik bozunmaya uğrarlar. Bu tür hastalar, önemli ölçüde azaltılmış bir 6-MP metabolizma hızı ile karakterize edilir; bu nedenle *TPMT*3A* allelinin homozigot taşıyıcıları, standart dozlarda tiopürinlerle tedavi edilirken, yaşamı tehdit eden miyelosupresyon geliştirme açısından en büyük risk altındadır.[40] 6-MP alan hastalarda aşırı toksisiteyi değerlendiren bir çalışma, tiopürin içeren tedaviden hematopoietik toksisite gelişen hastalarda *TPMT* eksikliğinin veya heterozigotluğun 6 kattan fazla ve aşırı temsil edildiğini göstermiştir.[41] 6-MP'ye karşı kemik iliği intoleransı olan bu hastalarda daha

sık hastaneye yatış, daha fazla trombosit transfüzyonu ve daha fazla kemoterapi dozuna ihtiyaç duyulmuştur.[41] Araştırmacılara göre uygun doz ayarlamalarının ardından, *TPMT* eksikliği olan ve heterozigot hastalara, akut doz sınırlayıcı toksisiteye yol açmadan tiopürinler uygulanabilir.[41] Bu nedenle *TPMT* genindeki genetik varyasyonların analizi, 6-MP tedavisi için güvenli bir başlangıç dozunun belirlenmesini sağlayabilir gibi görünmektedir.[42] Güçlü farmakogenetik kanıtlara dayanarak FDA, 6-MP için ilaç etiketine genotipleme ihtiyacına ilişkin bilgileri dâhil etmeye karar vermiştir.[43] Büyük kohort çalışmalarının sonuçları, 6-MP intoleransını belirleyen hayati bir faktör olarak *nudix hidrolaz 15* geni (*NUDT15*) içindeki polimorfizme işaret etti.[5] Bu nükleotid trifosfat difosfataz, oksitlenmiş GTP'yi monofosfat formuna dönüştürür, bu da hasarlı pürin nükleotitlerinin DNA'ya entegrasyonunu engeller. rs116855232 varyantının yüksek klinik öneme sahip olduğu görülmektedir. TT genotipinin taşıyıcıları, CC genotipine sahip olanlar tarafından tolere edilen dozun sadece yaklaşık %10'unu tolere edebilirken, CT taşıyıcıları söz konusu dozun %75'ini tolere edebilir.[5] Akut lenfoblastik lösemili çocukları kaydeden başka bir klinik deney, varyantların %74,4-100 nükleotid difosfataz aktivitesi kaybıyla ilişkili olduğunu göstermiştir.[5] *NUDT15* diplotiplerinin işlev kaybı tiopürinin intoleransına dönüşmüştür. Çünkü *NUDT15*, tiopürin metabolitlerini inaktive ettiğinden ve tiopürin sitotoksisitesini azalttığından, kusurlu *NUDT15* allelleri taşıyan hastalar, aşırı tiopürin aktif metabolit seviyeleri ve daha yüksek toksisite sergiler.[5] *NUDT15* allelleri ile 6-MP intoleransı arasındaki ilişkinin kanıtı oldukça fazladır; tiopürin tedavisine başlamadan önce *NUDT15* için genetik testler ayrıca *TPMT* testi önerilir.[43] *NUDT15* ve *TMPT* genetik varyantları olan hastalar için ilaç dozunun ayarlanması gereklidir.[42] CPIC tavsiyelerine göre normal metabolize edenler (örneğin *NUDT15 *1/*1*, ALL'de MP 75 mg/m^2/gün) normal başlangıç dozuyla uygulanmalı, ara metabolize edenler (örneğin *NUDT15 *1/*3*, MP normal başlangıç dozunun %30-80'i) ve zayıf metabolize edenler (örneğin *NUDT15 *3/*3* için MP 10 mg/m^2/gün) ise azaltılmış doz almalıdır.[5] Genotipe göre uyarlanmış, bireyselleştirilmiş doz uygulaması, advers ilaç reaksiyonlarının en aza indirilmesi için umut vericidir.

SUNİTİNİB

Çok hedefli bir tirozin kinaz inhibitörü olan Sunitinib malat, metastatik renal hücreli karsinom, gastrointestinal stromal tümörler, metastatik meme kanseri ve diğer katı tümör türlerinin tedavisi için köklü bir kemoterapötiktir.[44] Klinik kanıtlar, standart dozaj rejimlerini takiben plazma konsantrasyonundaki büyük farklılıklar nedeniyle sunitinibe verilen bireysel yanıtın oldukça değişken olduğunu göstermektedir.[44] İlerlemiş katı tümörleri olan hastalarda yapılan Faz I çalışmaları, günde 50 mg olan sunitinibin maksimum tolere edilen dozunu belirlemiştir. Önerilen doz uygulanan bazı hastalar yanıt vermezken, diğerleri ciddi toksisite yaşar ve doz sınırlaması (~32-%46) veya tedavinin kesilmesini (%38) gerektirir.[45] Bazı çalışmalar, kusurlu CYP3A5 enzimi ile ilişkili mutant *CYP3A5*3* allelinin önemini öne sürmüştür.[46] Numakura ve ark., Japon hastalarda sunitinib farmakokinetiği (*ATP-bağlayıcı kaset (ABC), ABCB1, ABCG2, CYP3A4, CYP3A5*) ile ilgili genlerdeki SNP'ler ile doz azaltma, progresyonsuz sağkalım, genel sağkalım ve en iyi objektif yanıt arasında herhangi bir ilişki bulamamışlardır.[47] Ayrıca *CYP3A5*1* varlığının toksisiteye bağlı doz azalmaları ile ilişkili olduğunu göstermiştir.[47]

MİTOTAN

Yüksek derecede lipofilik bir bileşik olan mitotan, FDA ve Avrupa İlaç Ajansı tarafından onaylanmış adrenokortikal karsinomun ameliyat sonrası tedavisinde en etkili ajandır.[48] Mitotanın sterol-O-asil transferaz 1'i bloke ettiği, bunun da bozulmuş steroidogenez ve lipid kaynaklı endoplazmik retikulum stresi ile sonuçlandığı bulunmuştur.[49] Mitotan dar bir terapötik indekse sahiptir.[48] Mitotan metabolizmasında görev alan CYP3A4'ü güçlü bir şekilde uyarır.[49] Kafkas popülasyonunda *CYP3A4* genindeki genetik değişkenlik sınırlıdır; bu nedenle bu ilacı metabolize eden 2. enzimdeki (*CYP2B6*) polimorfizmlerin önemli olabileceği görülmektedir.[50] Postoperatif ek mitotan üzerinde adrenokortikal karsinomalı hastaların retrospektif analizi, 3 aylık tedaviden sonra *CYP2B6*'daki (rs3745274) SNP'nin mitotan konsantrasyonlarını etkilediğini göstermiştir.[50] GT/TT genotipini taşıyan hastalar, 3 ayda GG'li hastalara kıyasla daha yüksek mitotan plazma konsantrasyonla-

rına sahipti. Ancak mitotan seviyelerindeki bu fark, 9 ay sonra artık istatistiksel olarak anlamlı değildi.[50] Buna karşılık Mornar ve ark., *CYP2C9* değişkenliğinin mitotan konsantrasyonlarını da etkileyebileceğini öne sürmüşlerdir.[51] Çalışmalarında, CYP2C9 ara metabolizörlerinde yüksek mitotan seviyesi gözlenmiştir. Bu araştırmacılara göre mitotan dozu şu 3 SNP'nin belirlenmesi temelinde ayarlanmalıdır: *CYP2C19*2*, *Solid taşıyıcı organik anyon taşıyıcı aile üyesi 1B3 (SLCO1B3)* 699A/G ve *SLCO1B1* 571T/C, ancak elde edilen sonuçların daha fazla teyit edilmesi gerekmektedir. *CYP2C19*'un aktivitesini azaltan, çalışmayan bir varyant olan *CYP2C19*2*'nin, *CYP2C18* 1154C/T (rs2281891) ile %100 bağlantı dengesizliğinde olduğu bulundu.[52]

İMATİNİB

İmatinib (İM), kronik miyeloid löseminin (KML) tedavisinde kullanılan bir tirozin kinaz inhibitörüdür.[53] KML, kromozom 9'dan *Abelson murin lösemi viral onkogen homolog 1* (*ABL1*) geninin kromozom 22 üzerindeki *kırılma noktası küme bölgesi* (*BCR*) geni ile füzyonuna yol açan kromozom 9 ve 22 arasındaki karşılıklı translokasyondan (Philadelphia kromozomu, Ph) kaynaklanan miyeloproliferatif bir hastalıktır.[53] Bu genin protein ürünü, JAK/STAT, RAS, RAF, MEK, ERK ve PI3K/AKT/mTOR dâhil olmak üzere birçok onkojenik sinyal yolunu aktive eden yapısal olarak aktif bir tirozin kinazdır.[53] İM, KML tedavisi için oldukça etkili bir 1. basamak tedavidir; ancak bu tedaviye direnç ciddi bir klinik problem olarak ortaya çıkmıştır.[54] CYP3A4, İM'nin ilk geçiş metabolizmasında yer alan başlıca enzimdir. Bununla birlikte, diğer enzimler (CYP3A5, CYP2C8 ve CYP2D6) ancak daha az derecede bu süreçte yer alır. Filppula ve ark., İM tedavisinin başlatılmasından sonraki ilk dönemde *CYP3A4*'ün rolünün çok önemli olduğunu göstermişlerdir; bununla birlikte, günde 1 veya 2 kez 400 mg İM ile uzun süreli tedavi sırasında, *CYP3A4*'ün baskın rolü *CYP2C8* tarafından devralınabilir.[55] Maddin ve ark., en az bir *CYP3A5*1* polimorfik alleli olan KML hastalarının daha fazla miktarda *CYP3A5* ifade etme eğiliminde olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca heterozigot (*1/*3) ve homozigot (*3/*3) varyant taşıyıcılarında İM'ye karşı direnç geliştirme riskinin önemli ölçüde daha düşük olduğu gözlemlenmiştir, bu da bu allelin koruyucu etkiler gösterdiğini düşündürebilir.[56] En az bir *CYP3A5*1* alleli olan bireyler yüksek konsantrasyonda CYP3A5'e sahiptir; bu nedenle *CYP3A5*1*'in heterozigot veya homozigot taşıyıcılarının, CYP3A substratlarının yüksek oranda temizlenmesini ve en düşük oral biyoyararlanımını göstermesi gerektiği görülmektedir; bu nedenle bu hastalar bir ilacın standart dozundan fayda görmeyebilir. Buna karşılık, *CYP3A5*3* genotipine sahip homozigot hastalar, ilacın sınırlı klirensine ve yüksek biyoyararlanımına ve ardından İM'ye daha iyi yanıt vermesine yol açan, enzim aktivitesinde azalma yaşayabilir, ancak aynı zamanda olası bir advers olay riskinde artış yaşayabilir.[56]

SONUÇLAR

Antikanser ilaçları, genellikle çok dar bir terapötik indekse sahiptir; bu nedenle hastayı hayatı tehdit eden toksisite riskine sokmadan maksimum faydayı elde etmek için uygun dozların kullanılması çok önemlidir. Ancak hedef proteinleri ve ilaç metabolize eden enzimleri kodlayan genlerdeki spesifik polimorfizmlerin kalıtımı nedeniyle uygun dozun ayarlanması o kadar kolay değildir. Bu derleme, bu tür polimorfizmlerin sadece birkaç örneğini ve bunların tedaviye yanıt üzerindeki etkilerini sunmaktadır. İnsanlarda bulunan tüm genetik polimorfizmlerin karakterizasyonu ve klinik sonlanım noktalarındaki rollerinin anlaşılması, doğru genotip testine dayalı klinik uygulama stratejilerinin geliştirilmesine olanak sağlayacak ve kanser ilaçlarının rasyonel seçimini ve bireysel hasta için dozajın ayarlanmasını kolaylaştıracak gibi görünmektedir. Ayrıca ilaç-ilaç etkileşimlerinin bilgisi bu alanda çok önemlidir. Böyle bir yaklaşım, tedavilerin optimizasyonuna izin verecektir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite

üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: *Esra Tekcan;* ***Tasarım:*** *Esra Tekcan;* ***Denetleme/Danışmanlık:*** *Şengül Tural;* ***Veri Toplama ve/veya İşleme:*** *Esra Tekcan, Şengül Tural;* ***Analiz ve/veya Yorum:*** *Esra Tekcan;* ***Kaynak Taraması:*** *Esra Tekcan, Şengül Tural;* ***Makalenin Yazımı:*** *Esra Tekcan;* ***Eleştirel İnceleme:*** *Şengül Tural;* ***Kaynaklar ve Fon Sağlama:*** *Esra Tekcan, Şengül Tural;* ***Malzemeler:*** *Esra Tekcan, Şengül Tural.*

KAYNAKLAR

1. Ahmed S, Zhou Z, Zhou J, Chen SQ. Pharmacogenomics of drug metabolizing enzymes and transporters: relevance to precision medicine. genomics proteomics Bioinformatics. 2016;14(5):298-313. [Crossref] [PubMed] [PMC]
2. Aboul-Soud MAM, Alzahrani AJ, Mahmoud A. Decoding variants in drug-metabolizing enzymes and transporters in solid tumor patients by whole-exome sequencing. Saudi J Biol Sci. 2021;28(1):628-34. [Crossref] [PubMed] [PMC]
3. Roden DM, George AL Jr. The genetic basis of variability in drug responses. Nat Rev Drug Discov. 2002;1(1):37-44. [Crossref] [PubMed]
4. Meyer UA, Zanger UM, Schwab M. Omics and drug response. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2013;53:475-502. [Crossref] [PubMed]
5. Franczyk B, Rysz J, Gluba-Brzózka A. Pharmacogenetics of drugs used in the treatment of cancers. Genes (Basel). 2022;13(2):311. [Crossref] [PubMed] [PMC]
6. Li J, Bluth MH. Pharmacogenomics of drug metabolizing enzymes and transporters: implications for cancer therapy. Pharmgenomics Pers Med. 2011;4:11-33. [Crossref] [PubMed] [PMC]
7. Ratain MJ, Plunkett WK Jr. Principles of Pharmacokinetics. In: Holland-Frei Cancer Medicine. 6th ed. Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Bast RC, Gansler TS, Holland JF, et al, eds. BC Decker: Hamilton (ON), Canada, 2003 [accessed on 10 November 2021]. Available from: [Link]
8. Amstutz U, Henricks LM, Offer SM, Barbarino J, Schellens JHM, Swen JJ, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. Clin Pharmacol Ther. 2018;103(2):210-6. [Crossref] [PubMed] [PMC]
9. Soong R, Shah N, Salto-Tellez M, Tai BC, Soo RA, Han HC, et al. Prognostic significance of thymidylate synthase, dihydropyrimidine dehydrogenase and thymidine phosphorylase protein expression in colorectal cancer patients treated with or without 5-fluorouracil-based chemotherapy. Ann Oncol. 2008;19(5):915-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
10. Desilets A, McCarvill W, Aubin F, Bahig H, Ballivy O, Charpentier D, et al. Upfront DPYD genotyping and toxicity associated with fluoropyrimidine-based concurrent chemoradiotherapy for oropharyngeal carcinomas: a work in progress. Curr Oncol. 2022;29(2):497-509. [Crossref] [PubMed] [PMC]
11. Morel A, Boisdron-Celle M, Fey L, Soulie P, Craipeau MC, Traore S, et al. Clinical relevance of different dihydropyrimidine dehydrogenase gene single nucleotide polymorphisms on 5-fluorouracil tolerance. Mol Cancer Ther. 2006;5(11):2895-904. [Crossref] [PubMed]
12. Lee W, Lockhart AC, Kim RB, Rothenberg ML. Cancer pharmacogenomics: powerful tools in cancer chemotherapy and drug development. Oncologist. 2005;10(2):104-11. [Crossref] [PubMed]
13. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. N Engl J Med. 2000;343(13):905-14. [Crossref] [PubMed]
14. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. Pharmacol Ther. 2013;138(1):103-41. [Crossref] [PubMed]
15. Gao Y, Li W, Chen J, Wang X, Lv Y, Huang Y, et al. Pharmacometabolomic prediction of individual differences of gastrointestinal toxicity complicating myelosuppression in rats induced by irinotecan. Acta Pharm Sin B. 2019;9(1):157-66. [Crossref] [PubMed] [PMC]
16. Mathijssen RH, van Alphen RJ, Verweij J, Loos WJ, Nooter K, Stoter G, et al. Clinical pharmacokinetics and metabolism of irinotecan (CPT-11). Clin Cancer Res. 2001;7(8):2182-94. [PubMed]
17. Wasserman E, Myara A, Lokiec F, Goldwasser F, Trivin F, Mahjoubi M, et al. Severe CPT-11 toxicity in patients with Gilbert's syndrome: two case reports. Ann Oncol. 1997;8(10):1049-51. [Crossref] [PubMed]
18. Wang Y, Shen L, Xu N, Wang JW, Jiao SC, Liu ZY, et al. UGT1A1 predicts outcome in colorectal cancer treated with irinotecan and fluorouracil. World J Gastroenterol. 2012;18(45):6635-44. [Crossref] [PubMed] [PMC]
19. Beutler E, Gelbart T, Demina A. Racial variability in the UDP-glucuronosyltransferase 1 (UGT1A1) promoter: a balanced polymorphism for regulation of bilirubin metabolism? Proc Natl Acad Sci U S A. 1998;95(14):8170-4. [Crossref] [PubMed] [PMC]
20. Innocenti F, Grimsley C, Das S, Ramírez J, Cheng C, Kuttab-Boulos H, et al. Haplotype structure of the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 promoter in different ethnic groups. Pharmacogenetics. 2002;12(9):725-33. [Crossref] [PubMed]
21. Innocenti F, Undevia SD, Iyer L, Chen PX, Das S, Kocherginsky M, et al. Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan. J Clin Oncol. 2004;22(8):1382-8. [Crossref] [PubMed]
22. Kim TW, Innocenti F. Insights, challenges, and future directions in irinogenetics. Ther Drug Monit. 2007;29(3):265-70. [Crossref] [PubMed]
23. Parte P, Kupfer D. Oxidation of tamoxifen by human flavin-containing monooxygenase (FMO) 1 and FMO3 to tamoxifen-N-oxide and its novel reduction back to tamoxifen by human cytochromes P450 and hemoglobin. Drug Metab Dispos. 2005;33(10):1446-52. [Crossref] [PubMed]
24. Desta Z, Ward BA, Soukhova NV, Flockhart DA. Comprehensive evaluation of tamoxifen sequential biotransformation by the human cytochrome P450 system in vitro: prominent roles for CYP3A and CYP2D6. J Pharmacol Exp Ther. 2004;310(3):1062-75. [Crossref] [PubMed]
25. Crewe HK, Notley LM, Wunsch RM, Lennard MS, Gillam EM. Metabolism of tamoxifen by recombinant human cytochrome P450 enzymes: formation of the 4-hydroxy, 4'-hydroxy and N-desmethyl metabolites and isomerization of trans-4-hydroxytamoxifen. Drug Metab Dispos. 2002;30(8):869-74. [Crossref] [PubMed]
26. Mürdter TE, Schroth W, Bacchus-Gerybadze L, Winter S, Heinkele G, Simon W, et al; German Tamoxifen and AI Clinicians Group, Eichelbaum M, Schwab M, Brauch H. Activity levels of tamoxifen metabolites at the estrogen receptor and the impact of genetic polymorphisms of phase I and II enzymes on their concentration levels in plasma. Clin Pharmacol Ther. 2011;89(5):708-17. [Crossref] [PubMed]

27. Jin Y, Desta Z, Stearns V, Ward B, Ho H, Lee KH, et al. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. J Natl Cancer Inst. 2005;97(1):30-9. [Crossref] [PubMed]
28. Madlensky L, Natarajan L, Tchu S, Pu M, Mortimer J, Flatt SW, et al. Tamoxifen metabolite concentrations, CYP2D6 genotype, and breast cancer outcomes. Clin Pharmacol Ther. 2011;89(5):718-25. [Crossref] [PubMed] [PMC]
29. Higgins MJ, Stearns V. CYP2D6 polymorphisms and tamoxifen metabolism: clinical relevance. Curr Oncol Rep. 2010;12(1):7-15. [Crossref] [PubMed]
30. Schroth W, Goetz MP, Hamann U, Fasching PA, Schmidt M, Winter S, et al. Association between CYP2D6 polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. JAMA. 2009;302(13):1429-36. [Crossref] [PubMed] [PMC]
31. Bonanni B, Macis D, Maisonneuve P, Johansson HA, Gucciardo G, Oliviero P, et al. Polymorphism in the CYP2D6 tamoxifen-metabolizing gene influences clinical effect but not hot flashes: data from the Italian Tamoxifen Trial. J Clin Oncol. 2006;24(22):3708-9; author reply 3709. [Crossref] [PubMed]
32. Goetz MP, Rae JM, Suman VJ, Safgren SL, Ames MM, Visscher DW, et al. Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes. J Clin Oncol. 2005;23(36):9312-8. [Crossref] [PubMed]
33. Goetz MP, Knox SK, Suman VJ, Rae JM, Safgren SL, Ames MM, et al. The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. Breast Cancer Res Treat. 2007;101(1):113-21. [Crossref] [PubMed]
34. Zembutsu H, Nakamura S, Akashi-Tanaka S, Kuwayama T, Watanabe C, Takamaru T, et al. Significant effect of polymorphisms in CYP2D6 on response to tamoxifen therapy for breast cancer: a prospective multicenter study. Clin Cancer Res. 201;23(8):2019-26. [Crossref] [PubMed]
35. Teh LK, Mohamed NI, Salleh MZ, Rohaizak M, Shahrun NS, Saladina JJ, et al. The risk of recurrence in breast cancer patients treated with tamoxifen: polymorphisms of CYP2D6 and ABCB1. AAPS J. 2012;14(1):52-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
36. Lei L, Wang X, Wu XD, Wang Z, Chen ZH, Zheng YB, et al. Association of CYP2D6*10 (c.100C>T) polymorphisms with clinical outcome of breast cancer after tamoxifen adjuvant endocrine therapy in Chinese population. Am J Transl Res. 2016;8(8):3585-92. [PubMed] [PMC]
37. Franca R, Zudeh G, Pagarin S, Rabusin M, Lucafò M, Stocco G, et al. Pharmacogenetics of thiopurines. Cancer Drug Resist. 2019;2(2):256-70. [PubMed] [PMC]
38. Otterness D, Szumlanski C, Lennard L, Klemetsdal B, Aarbakke J, Park-Hah JO, et al. Human thiopurine methyltransferase pharmacogenetics: gene sequence polymorphisms. Clin Pharmacol Ther. 1997;62(1):60-73. [Crossref] [PubMed]
39. Innocenti F, Iyer L, Ratain MJ. Pharmacogenetics: a tool for individualizing antineoplastic therapy. Clin Pharmacokinet. 2000;39(5):315-25. [Crossref] [PubMed]
40. Lennard L, Gibson BE, Nicole T, Lilleyman JS. Congenital thiopurine methyltransferase deficiency and 6-mercaptopurine toxicity during treatment for acute lymphoblastic leukaemia. Arch Dis Child. 1993;69(5):577-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
41. Evans WE, Hon YY, Bomgaars L, Coutre S, Holdsworth M, Janco R, et al. Preponderance of thiopurine S-methyltransferase deficiency and heterozygosity among patients intolerant to mercaptopurine or azathioprine. J Clin Oncol. 2001;19(8):2293-301. [Crossref] [PubMed]
42. Yates CR, Krynetski EY, Loennechen T, Fessing MY, Tai HL, Pui CH, et al. Molecular diagnosis of thiopurine S-methyltransferase deficiency: genetic basis for azathioprine and mercaptopurine intolerance. Ann Intern Med. 1997;126(8):608-14. [Crossref] [PubMed]
43. Maitland ML, Vasisht K, Ratain MJ. TPMT, UGT1A1 and DPYD: genotyping to ensure safer cancer therapy? Trends Pharmacol Sci. 2006;27(8):432-7. [Crossref] [PubMed]
44. Diekstra MH, Fritsch A, Kanefendt F, Swen JJ, Moes D, Sörgel F, et al. Population modeling integrating pharmacokinetics, pharmacodynamics, pharmacogenetics, and clinical outcome in patients with sunitinib-treated cancer. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2017;6(9):604-13. [Crossref] [PubMed] [PMC]
45. Teo YL, Wee HL, Chue XP, Chau NM, Tan MH, Kanesvaran R, et al. Effect of the CYP3A5 and ABCB1 genotype on exposure, clinical response and manifestation of toxicities from sunitinib in Asian patients. Pharmacogenomics J. 2016;16(1):47-53. [Crossref] [PubMed]
46. Balram C, Zhou Q, Cheung YB, Lee EJ. CYP3A5*3 and *6 single nucleotide polymorphisms in three distinct Asian populations. Eur J Clin Pharmacol. 2003;59(2):123-6. [Crossref] [PubMed]
47. Numakura K, Tsuchiya N, Kagaya H, Takahashi M, Tsuruta H, Inoue T, et al. Clinical effects of single nucleotide polymorphisms on drug-related genes in Japanese metastatic renal cell carcinoma patients treated with sunitinib. Anticancer Drugs. 2017;28(1):97-103. [Crossref] [PubMed]
48. Paragliola RM, Torino F, Papi G, Locantore P, Pontecorvi A, Corsello SM. Role of mitotane in adrenocortical carcinoma-review and state of the art. Eur Endocrinol. 2018;14(2):62-6. [Crossref] [PubMed] [PMC]
49. Arshad U, Taubert M, Kurlbaum M, Frechen S, Herterich S, Megerle F, et al. Enzyme autoinduction by mitotane supported by population pharmacokinetic modelling in a large cohort of adrenocortical carcinoma patients. Eur J Endocrinol. 2018;179(5):287-97. [Crossref] [PubMed]
50. Hecht M, Veigure R, Couchman L, S Barker CI, Standing JF, Takkis K, et al. Utilization of data below the analytical limit of quantitation in pharmacokinetic analysis and modeling: promoting interdisciplinary debate. Bioanalysis. 2018;10(15):1229-48. [Crossref] [PubMed]
51. Mornar A, Sertić M, Turk N, Nigović B, Koršić M. Simultaneous analysis of mitotane and its main metabolites in human blood and urine samples by SPE-HPLC technique. Biomed Chromatogr. 2012;26(11):1308-14. [Crossref] [PubMed]
52. Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, Gong L, Sangkuhl K, Thorn CF, et al. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. Clin Pharmacol Ther. 2012;92(4):414-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
53. Nath A, Wang J, Stephanie Huang R. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics of Targeted Therapeutics in Chronic Myeloid Leukemia. Mol Diagn Ther. 2017;21(6):621-31. [Crossref] [PubMed] [PMC]
54. Ankathil R, Zian AA, Nizam ZM, Azlan H, Baba AA. P0223 CYP3A4*18 and CYP3A5*3 gene polymorphisms and imatinib resistance in Malaysian patients with chronic myeloid leukaemia. Eur J Cancer. 2014;50(4):e71-2. [Crossref]
55. Filppula AM, Neuvonen M, Laitila J, Neuvonen PJ, Backman JT. Autoinhibition of CYP3A4 leads to important role of CYP2C8 in imatinib metabolism: variability in CYP2C8 activity may alter plasma concentrations and response. Drug Metab Dispos. 2013;41(1):50-9. [Crossref] [PubMed]
56. Maddin N, Husin A, Gan SH, Aziz BA, Ankathil R. Impact of CYP3A4*18 and CYP3A5*3 polymorphisms on imatinib mesylate response among chronic myeloid leukemia patients in Malaysia. Oncol Ther. 2016;4(2):303-14. [Crossref] [PubMed] [PMC]