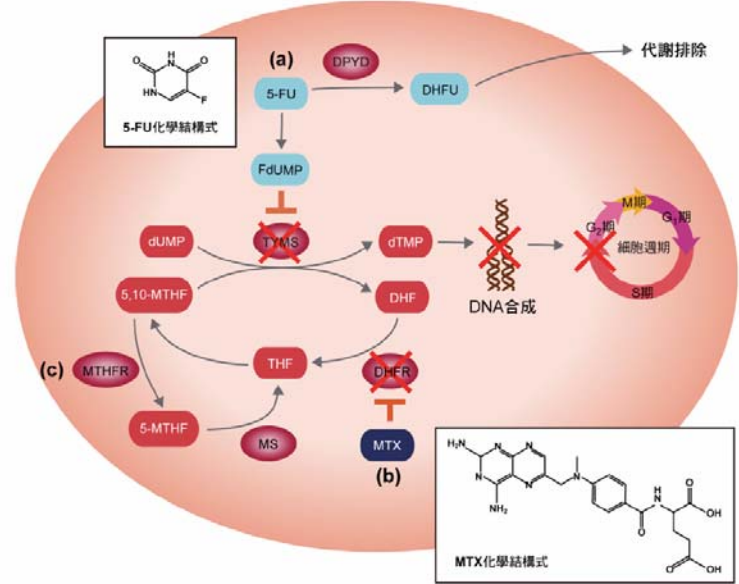


預測 5-FU 之治療副作用

DPD SNP 鑑定



5-FU的作用機制

5-氟尿嘧啶 (5-fluorouracil, 5-FU) 是尿嘧啶 (uracil) 的類似物，在人體內代謝成 5-氟去氧尿嘧啶 (fluorodeoxyuridylate, FdUMP) 後，會與胸腺嘧啶合成酶 (thymidylate synthase, TYMS, TS) 形成穩定的化合物，抑制 TS 的功能。由於 TS 負責將細胞內的去氧單磷酸尿苷 (dUMP) 轉化成去氧單磷酸胸腺苷 (dTMP)，一旦它的功能被抑制，將使細胞中唯一的 dTMP 生合成路徑被截斷，導致 dTMP 量不足，影響細胞複製時 DNA 的合成，進而將細胞生長抑制在細胞週期中的 DNA 合成前期，亦即 G1 期及 DNA 合成期 (S phase, S 期) 之間，以達成殺死癌細胞的目標。進入體內的 5-FU 中，有 80% 是經由二氫嘧啶脫氫酶 (dihydropyrimidine dehydrogenase, DPD) 代謝排除。

基因多型性與 5-FU 的副作用

5-FU 是臨床上治療癌症病患最常使用的化療藥物。當負責代謝 5-FU 之 DPD 的活性太低時，會造成體內的 5-FU 堆積過多，而產生嚴重的副作用，例如嗜中性球偏低 (neutropenia)、口腔粘膜炎 (mucositis)、胃腸道不適。甚至曾有研究指出，有病患因缺乏 DPD 活性而死亡的案例。目前已知的 DPD 基因多型性中，僅有一個會造成 DPD 活性顯著降低，即為 IVS14+1G>A，亦稱為 DPD*2A。此突變位於 exon 14 與 intron 14 的交界處，將原有的基因剪接位點 (splicing site) G 突變成 A，因此基因剪接位點消失，造成轉錄的 mRNA 缺少 exon 14，而導致其轉譯的蛋白質產物沒有功能。在一些臨床研究中發現，使用 5-FU 治療而發生毒性副作用的大腸直腸癌病患中，約

DPD IVS14+1G>A 基因型	隨機抽樣 (高加索人，人數 n=851)			5-FU 治療造成 WHO 第 4 級骨 髓抑制之癌症病人 (n=25)
	正常人 (n=51)	住院病人 (n=572)	大腸直腸腫瘤病 人 (n=228)	
G/A	1 (1.96%)	5 (0.87%)	2 (0.88%)	5 (20%，其中 2 人因而死亡)
A/A	0	0	0	1 (4%，其中 1 人因而死亡)

有 17-57% 帶有 DPD*2A 基因型，可見此 SNP 影響重大。

* Clinical Cancer Research 2001; 7:2832-2839

應用藥物基因體學選擇適當的藥物與劑量

多數臨床研究顯示，基因型確實影響了 DPD 的活性表現，而 DPD 的活性表現也確實反映著 5-FU 治療後的毒性副作用程度，嚴重時甚至可能威脅到生命，因此若能在 5-FU 治療前，先行鑑定癌症病患是否帶有 *DPD*2A* 基因型，將可協助醫師預測 5-FU 治療的副作用，若是檢測發現病人帶有此 SNP，則可避免使用 5-FU 治療，若無法避免，則應於病人接受治療後，密切追蹤其治療反應，隨時調整治療劑量與療程。

參考資料

1. Martin Raida, Wolfgang Schwabe, Peter Ha¨usler, Andre´ B. P. Van Kuilenburg, Albert H. Van Gennip, Detlev Behnke, and Klaus Ho¨ffken. *Clinical Cancer Research* 2001; 7:2832-2839.
2. Andre´ B.P. Van Kuilenburg, Rutger Meinsma, Lida Zoetekouw and Albert H. Van Gennip. *Pharmacogenetics* 2002, 12:555-558.
3. 鄭文軒. *生物醫學* 2008 年第 1 卷第 1 期 : 80-95.