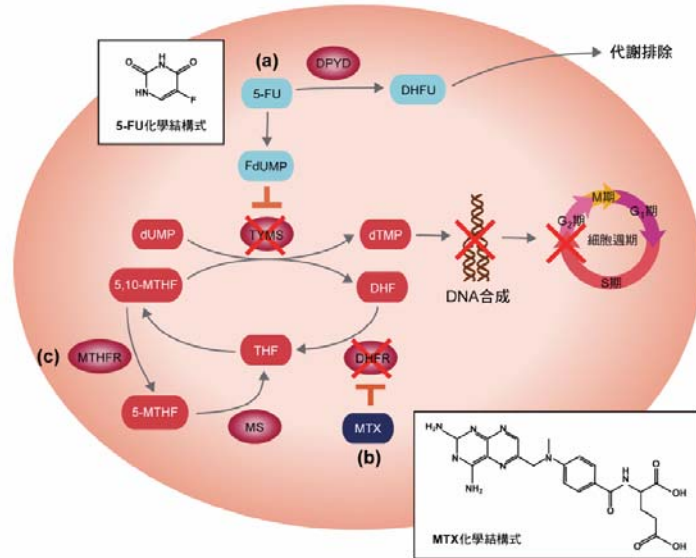


預測 5-FU 療效

TS 5'UTR 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。

基因多型性與 5-FU 的療效

5-FU 是臨床上治療癌症病患最常使用的化療藥物。若是某個病患的基因變異導致 TS 的表現量增加，則同樣劑量的 5-FU 在此病患身上就會無效；而其中一個被大量發表的基因變異，即發生在 TS 基因 5'-UTR 中的一個 28-bp 重複序列 (tandem repeats)，重複的數量從二重複 (2R) 到九重複 (9R) 都有，最常見的是 2R 和 3R。過去的研究發現，3R 對偶基因使 TS 轉錄成 mRNA 的量增加，因此細胞中 TS 的表現量上升。而臨床研究也發現，具 3R 對偶基因的病患對 5-FU 治療的反應比具 2R 對偶基因的病患差。

TS 基因型與臨床結果之相關性			
	CR-PR	SD-DP	總和
TS 低表現量 (2R/2R, 2R/3C)	32 (65.3%)	17 (34.7%)	49 (55.1%)
TS 高表現量 (2R/3G, 3G/3G)	17 (42.5%)	23 (57.5%)	40 (44.9%)
總和	49 (55.1%)	40 (44.9%)	89 (100%)

P = 0.035
CR:完全緩解;PR:部分緩解;SD:病情穩定;DP:病情惡化。
Int J Cancer 2004;112:733-737

除了重複序列的基因多型性外，最近的研究還發現，在 3R 對偶基因的第二個重複中，有一個由 G 變成 C (G>C) 的 SNP，此 SNP 妨礙了上游刺激因子 (upstream stimulatory factor, UTF) 的結合位置，導致 TS 的表現量降低，因此 3C 對偶基因的 TS 表現量比 3G 對偶基因少，降低到和

2R 對偶基因差不多。此一發現也與臨床上的治療效果有關，在接受 5-FU 治療的大腸直腸癌病患中，也發現具 3G 對偶基因的病患療效較差。

應用藥物基因體學選擇適當的藥物與劑量

多數臨床研究證實，*TS* 5'-UTR 之基因多型性會影響 5-FU 的療效，若是檢測結果顯示，病患屬於 *TS* 低表現量基因型 (2R/2R、2R/3C、3C/3C)，則可以預期有較好的治療效果；若是檢測結果顯示，病患屬於 *TS* 高表現量基因型 (2R/3G、3C/3G、3G/3G)，則可能治療效果較差。這些研究結果均說明了，未來在使用 5-FU 治療癌症病患時，應該先分析 *TS* 5'-UTR 基因型，對於基因型屬於治療效果預測較差的病患，則醫師可考慮提高劑量、更換使用第二線藥物，或是合併其他的治療方式。

參考資料

1. Abraham J, Earl HM, Pharoah PD, Caldas C. *Biochim Biophys Acta* 2006;1766:168-183.
2. Marcuello E, Altés A, del Rio E, César A, Menoyo A, Baiget M. *Int J Cancer* 2004;112:733-737.
3. 鄭文軒. *生物醫學* 2008 年第 1 卷第 1 期：80-95.