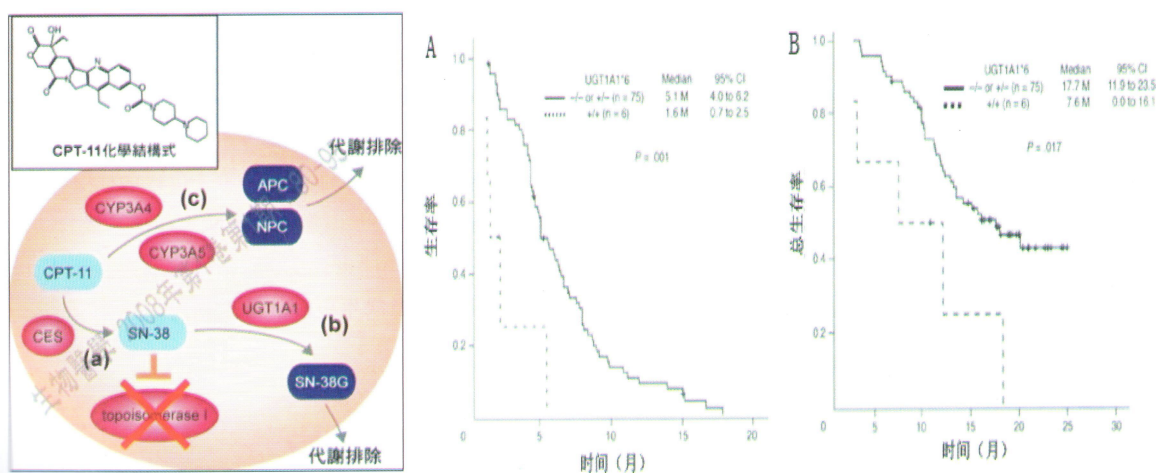


UGT1A1基因——相关化疗药物：伊立替康

伊立替康（Irinotecan, CPT-11）属于喜树碱半人工合成物，进入体内可经羧酸酯酶转化为盐酸伊立替康中间体 SN-38，后者为强力拓扑异构酶 I 抑制剂，干扰 DNA 复制和转录，从而导致肿瘤细胞死亡。伊立替康已被广泛应用于胃癌、结直肠癌和肺癌等实体瘤治疗，可显著提高患者总生存期。但伊立替康的应用受其剂量限制和毒性的影响，其诱发副反应为延迟性腹泻和中性粒细胞减少。

尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶家族(UGTs)是伊立替康的重要解毒酶，特别是肝内的 UGT1A1 将伊立替康的主要活性产物 7-乙基-10-羟基喜树碱（SN-38）灭活为葡萄糖醛酸化 SN-38（SN-38G），然后经胆汁排泄入肠，在肠道细菌 β -葡萄糖醛酸酶作用下转换为 SN-38，引发肠黏膜损伤及迟发性腹泻，而肠道内的 UGT1A1 又可再度催化 SN-38 为 SN-38G 解毒，因此 UGT1A1 的遗传多态性和酶活性，与伊立替康的疗效和不良反应均密切相关。

SN-38 主要由 UGT1A1、UGT1A7 和 UGT1A9 代谢生成 SN-38G，但 UGT1A1 酶的 UGT1A1*28 的形式不能催化 SN-38，结果聚集在体内的 SN-38 引发腹泻或嗜中性白血球减少症等其他毒性。野生型 UGT1A1 的 TATA 盒有 6 个重复的 TA，UGT1A1*28 突变型是插入了一个 TA，变成 7 个重复的 TA，这样使 UGT1A1 的转录活性下降了三分之二，容易引起毒副作用。因此，2005 年，美国 FDA 要求在伊立替康药品标签上加入警示，建议患者在使用伊立替康前先检测是否带有 UGT1A1*28 突变。UGT1A1*671 位密码子发生突变 G221A(G71R)，导致酶活性降为野生型的 49%，UGT1A1*6 基因型患者的毒副作用与 UGT1A1*28 相近。



伊立替康在体内的代谢及作用机制示意图

如图一项伊立替康与 UGT1A1 相关性的研究结果显示：UGT1A1 的突变体（UGT1A1*6）能导致酶活性下降，引起伊立替康的毒副作用，患者的无进展生存率（图 A）和总生存率（图 B）均降低。

参考文献

1. Brunetti-Pierri N, Pastore N, Nusco E, et al. Hum Gene Ther. 2012 Jul 5.
2. Zhe-Yi Hu et al. J European Cancer. 2010;46:1856-1865.
3. Shoichi Hazama1. et al. Cancer Sci. 2010;101:722-727.
4. Han JY. et al. Lung cancer. 2009;63:115-2.
5. Hoskins JM. et al. J Natl Cancer Inst 2007;99:1290-5.