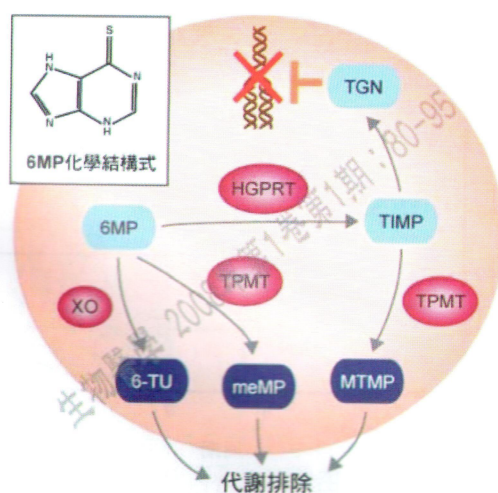


TPMT 基因——相关化疗药物：嘌呤类抗癌药物

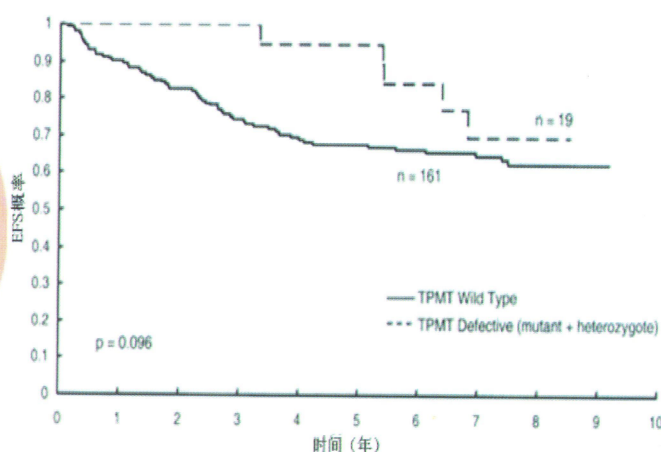
TPMT (巯基嘌呤甲基转移酶, thiopurinemethyltransferase) 是一种特异性催化杂环类和芳香类化合物的巯基甲基化反应的细胞内酶, 对临床常用的巯嘌呤类药物的代谢过程和疗效发挥起关键作用。抗嘌呤代谢药物 (如 6-巯基嘌呤(6-TGN)及其前体硫唑嘌呤) 均是无内在生物活性的药物, 必须通过体内一系列代谢后才能生成具有药理活性的 6-巯嘌呤核苷酸 (6-GN)。而人体中巯基嘌呤甲基转移酶(TPMT)在此类药物代谢中起关键作用。

TPMT 是存在于哺乳动物和禽类细胞中的一种细胞内酶, 人类 TPMT 首先在肝脏、肾脏中被发现, 随后陆续地在胃肠道、肺、脑、血液、胎儿和胎盘等组织中发现, 其在肝脏和肾脏中的活性最高。

TPMT 的多态性会使 TPMT 酶的活性产生差异。TPMT 最常见导致低酶活性的突变基因是 TPMT*3A, TPMT*3B 和 TPMT*3C。TPMT*3A 为外显子 7 存在 C460A, 使丙氨酸被苏氨酸所取代, 外显子 10 存在 A719C, 使酪氨酸被半胱氨酸所取代, 两种变异情况同时发生于同一个体; TPMT*3B 为仅在外显子 7 发生 G460A; TPMT*3C 为仅在外显子 10 发生 A719C, 这三种变异的杂合型变异表现为 TPMT 酶活性中等程度的下降, 纯合型变异表现为 TPMT 酶活性严重的下降或缺失。临床上给予常规治疗剂量时, 活性高的个体中药物经甲基化途径代谢增多, 生成无活性的甲基化产物增多, 而生成的 6-TGN 减少, 使用常规的药物剂量可能达不到治疗浓度范围; 酶活性缺乏或低下的个体中, TGNs 浓度升高, 可产生很强的抗肿瘤作用, 但容易导致严重的骨髓抑制, 产生血液毒性等不良反应。



嘌呤类药物代谢和作用机制示意图



如图一项 TPMT 基因多态性的研究结果显示:
TPMT 突变型患者较 TPMT 野生型患者酶活性降低, 抗肿瘤作用增强。

参考文献

1. Gastal GR, Moreira S, Noble CF, et al. Arq Gastroenterol. 2012 Jun;49(2):130-4.
2. Ford LT. J Clin Pathol. 2010 Apr;63(4):288-95.
3. Kapoor G. Leuk Res. 2010 Aug;34(8):1023-6.
4. Higgs JE. Pharmacogenomics. 2010 Feb;11(2):177-88.
5. Ashavaid TF. Dis Markers. 2009;27(5):231-8.