

SLCO1B1 基因多态性与伊立替康所致不良反应的关系

王丽杰^{1,2}, 郭其森²

(1. 济南大学山东省医学科学院医学与生命科学学院, 山东 济南 250000;

2. 山东省肿瘤医院, 山东 济南 250117)

摘要:伊立替康(CPT-11)是一种临床应用广泛的抗肿瘤药物,但其可能发生的严重不良反应却常常影响它的临床使用。有关报道称,特异性分布于肝细胞基底膜外侧的有机阴离子转运蛋白 1B1(OATP1B1)可显著影响 CPT-11 及其活性产物 SN-38 的血药浓度,进而影响它的不良反应。文章就负责编码 OATP1B1 的编码基因 *SLCO1B1* 的基因多态性与 CPT-11 所致不良反应的关系作一综述。

关键词:*SLCO1B1* 基因; 基因多态性; 伊立替康; 不良反应;

中图分类号: R730.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2015)05-0432-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2015.05.B018

The Relationship Between *SLCO1B1* Gene Polymorphism and the Toxicities Caused by Irinotecan (CPT-11)

WANG Li-jie^{1,2}, GUO Qi-sen²

(1. School of Medicine and Life Sciences, University of Jinan-Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250000, China; 2. Shandong Cancer Hospital, Jinan 250117, China)

Abstract: Irinotecan (CPT-11) is used widely for the treatment of patients with cancers. However, its possible serious toxicities often hinder its clinical use. Some studies have shown that organic anion transport protein 1B1 (OATP1B1) distributed specifically in lateral region of basement membrane can significantly affect the serum drug concentration of CPT-11 and its active product SN-38, and also affect its toxicities. This paper reviews the relationship between the toxicities caused by CPT-11 and gene polymorphism of *SLCO1B1* which takes charge of coding OATP1B1.

Subject words: *SLCO1B1* gene; gene polymorphism; irinotecan (CPT-11); toxicity

伊立替康(irinotecan, CPT-11)作为一种 DNA 拓扑异构酶 I 抑制剂,属于半合成喜树碱类衍生物,主要作用于细胞周期的 S 期,是一种强效的细胞周期特异性抗癌药物,在体内主要由羧酸酯酶代谢为 7-乙基-10-羟基喜树碱(7-ethyl-10-hydroxy-campothecin, SN-38)而发挥作用^[1]。CPT-11 有比较广泛的抗癌谱^[2],除大肠癌外,对肺癌、胃癌、宫颈癌等实体瘤也有较好的疗效。但是其严重不良反应(4 级粒细胞下降和迟发性腹泻)却制约着它的临床应用^[3]。

CPT-11 在患者体内的分布和不良反应表现出

明显的个体差异。近年来,很多学者提出影响 CPT-11 代谢和分布的各种因素,例如基因的多态性、代谢酶的活性以及各种细胞本身对 CPT-11 的敏感特异性,以期寻找到 CPT-11 不良反应的预测因素,以便尽量减轻或避免 CPT-11 的不良反应。许多研究表明,尿苷二磷酸葡萄糖苷酸转移酶 1A1(UDP-glucuronosyltransferase 1A1, *UGT1A1*)基因多态性可以改变患者对 SN-38 的解毒能力,从而显著影响 CPT-11 的不良反应^[4,5]。但也有研究证实有机阴离子转运蛋白 1B1(organic anion transport protein 1B1, OATP1B1)也参与了 CPT-11 的转运和代谢,与其不良反应密切相关。因而本文就关于 *SLCO1B1* 基因多态性与 CPT-11 所致不良反应的关系作一综述。

通讯作者: 郭其森, 主任, 主任医师, 硕士生导师; 山东省肿瘤医院内二病区, 山东省济南市济南路 440 号 (250117); E-mail: guoqs369@163.com

收稿日期: 2014-07-11; **修回日期:** 2014-08-18

1 *SLCO1B1* 基因的结构功能

有机阴离子转运蛋白 OATP1B1、OATP2B1 和 OATP1B3 分别位于人类肝细胞的基底膜上,其中发现只有由 *SLCO1B1* 基因编码的有机阴离子转运蛋白 OATP1B1 参与了 CPT-11 活性代谢产物 SN-38 的运输^[6]。

SLCO1B1 基因长约 109kb,位于 12 号染色体短臂上,由 14 个外显子和 1 个非编码外显子组成^[7]。它的主要功能是负责编码特异性分布于肝细胞基底膜外侧的有机阴离子转运蛋白 OATP1B1^[8,9]。

OATP1B1 由 691 个氨基酸构成,分为 14 个跨膜区和 1 个大的第 5 胞外环,是肝细胞膜上的主要转运体之一,可介导各种内源性及外源性物质从血液进入肝细胞^[10]。它的靶向转运对多种药物的体内分布和肝清除具有重要作用^[11]。它通过增加肝细胞内药物的聚集,降低外周血药浓度,减少外周非靶器官对药物的暴露,从而减轻其副作用。然而位于编码基因 *SLCO1B1* 跨膜区和第 5 胞外环区的非同义单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 可显著影响其编码的 OATP1B1 的转运活力^[12]。其机制可能为:可降低转运蛋白与底物的亲和力,导致其转运功能下降;使转运蛋白表达量降低;使肝细胞膜上转运蛋白的结构改变,使其转运功能改变^[13]。其中 521T>C 突变主要降低其编码的 OATP1B1 与底物的亲和力,使其转运活性下降^[11]。

体内研究发现携带单倍体 *SLCO1B1**5/*15 (有 521T>C 参与构成) 的个体, OATP1B1 转运活性降低,药物进入肝细胞的速率显著下降,药物代谢能力下降^[14]。另有研究发现参与构成 *SLCO1B1**1b/*15 的非同义突变 388A>G 也参与了对 OATP1B1 蛋白的影响^[15]。既往研究认为 *SLCO1B1**1b 对 OATP1B1 的转运活性无显著影响,但却发现 388A>G 可能主要通过改变转运蛋白的表达量来降低 OATP1B1 转运功能^[16,17]。Iwai 等^[13]研究 *SLCO1B1**15 对 OATP1B1 转运功能的影响时发现, *SLCO1B1**15 不仅可使编码蛋白的转运活性显著降低,而且其蛋白表达量不足野生型 *SLCO1B1**1a 的 30%。

2 *SLCO1B1* 基因多态性

SLCO1B1 具有高度遗传多态性,40 余个非同义

单核苷酸多态性 SNPs 已经被发现^[18]。其中,研究最多也是亚洲人中最常见的 2 个非同义突变为 A388G 和 T521C^[7]。有研究发现在中国人群中 388A>G 和 521T>C 的突变率分别为 73.4% 和 14.0%^[19]。2 个非同义突变可组成 4 种单倍体型,分别为野生型 *SLCO1B1**1a (388A521T)、单突变型 *SLCO1B1**1b (388G521T)、单突变型 *SLCO1B1**5 (388A521C) 和双突变型 *SLCO1B1**15 (388G521C)^[20]。

SLCO1B1 单倍体的发生频率具有显著的种族特异性^[20],在中亚、南亚及欧洲人群中野生型 *SLCO1B1**1a 出现频率相对更多,几乎占一半或以上;其中突变频率最高的单倍体为 *SLCO1B1**1b,在撒哈拉以南非洲、大洋洲及东亚分别占 77%、66% 及 63%;而 *SLCO1B1**5 只在中亚、北非及欧洲人群中发现,分别占 5%、2% 及 2%;*SLCO1B1**15 除在大洋洲人群中未出现外,在其他人群中都有发现,在美国人中出现频率最高 (24%),其次为北非及欧洲人群,各占 16%。

SLCO1B1 基因多态性所致 OATP1B1 遗传多态性的种族差异,可使同种药物在不同种族人群中的体内代谢过程、疗效及不良反应存在一定的差异。因此,研究 *SLCO1B1* 基因多态性在不同的种族人群中差异,有利于针对不同种族人群合理用药。

3 *SLCO1B1* 基因多态性与 CPT-11 不良反应的关系

CPT-11 作为半人工合成喜树碱类衍生物,其主要代谢部位为肝脏,经静脉注射后,在体内转化为细胞毒性更强的活性代谢产物 SN-38,抑制 DNA 单链的修复,干扰 DNA 复制与转录,从而发挥其细胞毒效应^[1]。CPT-11 虽已用于多种肿瘤的治疗,但它在临床上的使用具有极大的个体差异,有发生严重甚至致死性不良反应的可能,如严重迟发性腹泻 (用药 24h 后) 和重度血液学毒性 (4 级中性粒细胞减少等)。

CPT-11 的活性代谢产物 SN-38 主要是通过肝细胞外膜上的 OATP1B1 转运进肝脏细胞,从而转化为无活性的葡萄糖醛酸产物 SN-38G,经胆汁排泄入肠,所以 OATP1B1 的转运活性是影响肠内 SN-38 浓度和肠毒性大小的关键^[21]。而 *SLCO1B1* 的基因多

态性又决定了 OATP1B1 的转运活性, 非野生型单倍体可以使 OATP1B1 的转运活性下降, 进而使进入肝细胞内的 SN-38 的浓度下降, 体循环中的药物浓度增高, 这样不仅达不到预期的药物降解作用, 还可能导致严重的不良反应^[22]。

体外实验表明^[6], OATP1B1*5 的转运活力低于 OATP1B1*1a, 但两者无统计学差异, 但是携带单倍体 *SLCO1B1**15 的细胞对 CPT-11 的吸收活性比携带野生型 *SLCO1B1**1a 的细胞降低了一半, 且有显著统计学差异。

体内试验也表明携带不同 *SLCO1B1* 单倍体的肿瘤患者应用 CPT-11 后其药代动力学有显著差异^[15]。携带基因型 *SLCO1B1**15 的患者对 CPT-11 的肝清除率比野生型患者低 3 倍; 而检测 SN-38G 的浓度发现, 野生型患者的体内浓度甚至比携带基因型 *SLCO1B1**15 患者的高 10 倍。

日本学者发现^[23], 一个 61 岁男性肺癌患者应用常规剂量 CPT-11 治疗后, 出现了 3 级腹泻和 4 级粒细胞下降等严重不良反应。检测该患者 *UGT1A1* 和 *SLCO1B1* 基因多态性, 发现该患者携带基因型 *SLCO1B1**15, 使其体内 SN-38 的血药浓度显著升高, 进而出现严重的不良发应。

韩国研究者进行的一项 II 期临床研究^[24], 纳入了 81 例应用 CPT-11 联合化疗的肺癌患者, 也发现携带 *SLCO1B1**15 的癌症患者应用相同剂量 CPT-11 后, 体内 SN-38 的血药浓度显著升高, 并发严重的不良反应。并发现 4 级粒细胞下降与 521T>C 相关, 而 3 级腹泻与 388A>G 显著相关。该研究者还进一步分析了 *SLCO1B1* 基因多态性与疗效之间的关系, 但并未发现统计学差异。

最近有学者开展了关于 *SLCO1B1* 基因多态性与 CPT-11 疗效关系的临床研究, 这是一个多中心前瞻性药物遗传学研究。该研究纳入了 137 例应用 CPT-11 联合治疗的中国晚期结直肠癌患者, 3 个单核苷酸多态性被测定。经仔细分析其多态性与其治疗疗效的关系, 得出了 *SLCO1B1* 基因多态性可能与晚期结直肠癌患者应用 CPT-11 的疾病反应率和无进展生存期 (PFS) 相关, 但与总生存期 (OS) 无相关性的结论^[25]。

综上所述, *SLCO1B1* 的基因多态性可使 OATP1B1 的转运能力发生变化, 继而对药物的体内

代谢产生显著影响。*SLCO1B1* 的基因多态性与 CPT-11 所致的不良反应密切相关, 携带突变型 *SLCO1B1**15 基因单倍体的患者发生 4 级粒细胞下降和迟发性腹泻的风险大大增加。但关于其与 CPT-11 疗效的关系还需进一步研究分析。

参考文献:

- [1] Zhou CF, Ma T, Su Y, et al. UGT1A1 gene polymorphisms and the toxicities of FOLFIRI in Chinese Han patients with gastrointestinal cancer [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2013, 13(2): 235-241.
- [2] Zhang XG, Zhang X. Study on the development of the mechanism of action, prevention and treatment for irinotecan-induced diarrhea [J]. *Chinese Journal of Pharmacovigilance*, 2012, 9(9): 535-538. [张晓光, 张侠. 盐酸伊立替康致迟发性腹泻作用机制及防治的研究进展 [J]. *中国药物警戒*, 2012, 9(9): 535-538.]
- [3] Di Paolo A, Bocci G, Polillo M, et al. Pharmacokinetic and pharmacogenetic predictive markers of irinotecan activity and toxicity [J]. *Curr Drug Metab*, 2011, 12(10): 932-943.
- [4] Takahara N, Nakai Y, Isayama H, et al. Uridine diphosphate glucuronosyl transferase 1 family polypeptide A1 gene (UGT1A1) polymorphisms are associated with toxicity and efficacy in irinotecan monotherapy for refractory pancreatic cancer [J]. *Cancer Chem Pharmacol*, 2013, 71(1): 85-92.
- [5] Harada T, Saito H, Karino F, et al. Clinical usefulness of testing for UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A1 polymorphism prior to the initiation of irinotecan-based chemotherapy [J]. *Mol Clin Oncol*, 2014, 2(5): 737-743.
- [6] Nozawa T, Minami H, Sugiura S, et al. Role of organic anion transporter OATP1B1 (OATP-C) in hepatic uptake of irinotecan and its active metabolite, 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin: in vitro evidence and effect of single nucleotide polymorphisms [J]. *Drug Metab Dispos*, 2005, 33(3): 434-439.
- [7] Niemi M, Pasanen MK, Neuvonen PJ. Organic anion transporting polypeptide 1B1: a genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake [J]. *Pharmacol Rev*, 2011, 63(1): 157-181.
- [8] Fahrmayr C, Fromm MF, König J. Hepatic OATP and OCT uptake transporters: their role for drug-drug interactions and pharmacogenetic aspects [J]. *Drug Metab Rev*, 2010, 42(3): 380-401.

- [9] Klaassen CD, Aleksunes LM. Xenobiotic, bile acid, and cholesterol transporters: function and regulation [J]. *Pharmacol Rev*, 2010, 62(1): 1–96.
- [10] Niemi M. Role of OATP transporters in the disposition of drugs[J]. *Pharmacogenomics*, 2007, 8(7): 787–802.
- [11] Gong IY, Kim RB. Impact of genetic variation in OATP transporters to drug disposition and response [J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2013, 28(1): 4–18.
- [12] Ramsey LB, Bruun GH, Yang W, et al. Rare versus common variants in pharmacogenetics: SLC01B1 variation and methotrexate disposition[J]. *Genome Res*, 2012, 22(1): 1–8.
- [13] Iwai M, Suzuki H, Ieiri I, et al. Functional analysis of single nucleotide polymorphisms of hepatic organic anion transporter OATP1B1 (OATP-C) [J]. *Pharmacogenetics*, 2004, 14(11): 749–757.
- [14] Wilke RA, Ramsey LB, Johnson SG, et al. The clinical pharmacogenomics implementation consortium: CPIC guideline for SLC01B1 and simvastatin-induced myopathy [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2012, 92(1): 112–117.
- [15] Xiang X, Jada SR, Li HH, et al. Pharmacogenetics of SLC01B1 gene and the impact of *1b and *15 haplotypes on irinotecan disposition in Asian cancer patients [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2006, 16(9): 683–691.
- [16] Kalliokoski A, Neuvonen PJ, Niemi M. SLC01B1 polymorphism and oral antidiabetic drugs[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2010, 107(4): 775–781.
- [17] Nies AT, Niemi M, Burk O, et al. Genetics is a major determinant of expression of the human hepatic uptake transporter OATP1B1, but not of OATP1B3 and OATP2B1 [J]. *Genome Med*, 2013, 5(1): 1.
- [18] Yang F, Zhang M. Advances in the study of organic anion transporting polypeptide 1B1 gene polymorphisms[J]. *Herald of Medicine*, 2013, 32(10): 1329–1333. 杨凡, 张梅. 药物转运体有机阴离子转运多肽 1B1 基因多态性的研究进展[J]. *医药导报*, 2013, 32(10): 1329–1333.
- [19] Xu LY, He YJ, Zhang W, et al. Organic anion transporting polypeptide-1B1 haplotypes in Chinese patients [J]. *Acta Pharmacol Sinica*, 2007, 28(10): 1693–1697.
- [20] Pasanen MK, Neuvonen PJ, Niemi M. Global analysis of genetic variation in SLC01B1 [J]. *Pharmacogenomics*, 2008, 9(1): 19–33.
- [21] Takane H. Genetic polymorphisms of SLC01B1 for drug pharmacokinetics and its clinical implications[J]. *Yakugaku Zasshi*, 2011, 131(11): 1589–1594.
- [22] Iusuf D, Ludwig M, Elbatsh A, et al. OATP1A/1B transporters affect irinotecan and SN-38 pharmacokinetics and carboxylesterase expression in knockout and humanized transgenic mice[J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(2): 492–503.
- [23] Takane H, Miyata M, Burioka N, et al. Severe toxicities after irinotecan-based chemotherapy in a patient with lung cancer: a homozygote for the SLC01B1*15 allele [J]. *Ther Drug Monit*, 2007, 29(5): 666–668.
- [24] Han JY, Lim HS, Shin ES, et al. Influence of the organic anion-transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1) polymorphisms on irinotecan-pharmacokinetics and clinical outcome of patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2008, 59(1): 69–75.
- [25] Huang L, Zhang T, Xie C, et al. SLC01B1 and SLC19A1 gene variants and irinotecan-induced rapid response and survival: a prospective multicenter pharmacogenetics study of metastatic colorectal cancer [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e77223.