항암약물의 약물유전체학

전남대학교 의과대학 약리학교실, 전남대학교 의과학연구소 및 전남대학교병원 임상시험센터

임 영 채

=Abstract=

Pharmacogenomics of Anti-Cancer Drugs

Young-Chai Lim

*Department of Pharmacology, Chonnam National University Medical School,
Research Institute of Medical Sciences, Chonnam National University,
and Clinical Trial Center, Chonnam National University Hospital*

Cancer chemotherapy shows nonspecificity, narrow therapeutic indices, severe toxicity, unpredictable efficacy, and heterogeneity in their therapeutic and toxic responses across patient populations. Pharmacogenomics endeavors to elucidate the effect of genetic inheritance on the individual variation of drug response and toxicity. Many genetic factors such as genetic polymorphism in drug metabolism enzymes, drug targets, drug transporters and etc. are much responsible for variable responses and tolerability of cancer chemotherapy. Pharmacogenomics has therefore great potential to improve cancer treatment outcomes by either reducing toxicity or increasing efficacy, with its ultimate goal of realizing individualized optimal cancer chemotherapy or tailored drug therapy based upon the genetic profiles of each individual in clinical filed. Clinically relevant pharmacogenomic examples of anti-cancer drugs in their metabolism, transporters and targets are discussed. Other topics briefly discussed also in this article include the role of pharmacogenomics in the development of new anti-cancer drugs, ethical issues raised in pharmacogenomic studies, and educational needs of pharmacogenomics-related knowledge in the undergraduate, postgraduate, and continuing medical education courses.

Key Words : Anti-cancer Drug · Pharmacogenomics · Toxicity · Polymorphism · Individualized optimal cancer chemotherapy.

교신저자 : 임영채

소 속 : 전남대학교 의과대학 약리학교실, 전남대학교 의과학연구소 및 전남대학교병원 임상시험센터

주 소 : 광주시 동구 학동 5 (우편번호 501-190)

전 화 : 062) 220-4236 FAX : 062) 232-6974 E-mail : limyc@chonnam.ac.kr

서 론

항암약물은 치료작용을 나타내는 농도와 독성을 나타내는 농도사이의 간격인 안전역이나 치료지수가 특히 좁은 약물로서, 치료효과의 예측이 용이하지 않고 암환자에서 그 치료반응이나 독성이 매우 다양한 양상을 나타내 보인다^{1,2)}. 또한 항암 화학요법은 특이성이 떨어져서 암세포이외에 정상세포에도 치명적인 손상을 입힌다. 따라서 항암제는 여타 약물에 비하여 약물이상반응이나 부작용이 매우 심하면서도 더 빈번히 발생한다. 약물 부작용의 심각성은 미국내 병원을 대상으로 전향적으로 실시된 39개의 연구들을 메타분석한 보고³⁾에서 분명히 제시된 바와 같이, 1994년 한 해 동안 미국에서 입원한 환자중 200만명 이상이 심각한 약물이상반응을 경험하고 있으며, 특히 10만여명 이상 (반론이 제기되기도 하였음)이 사망과 같은 치명적인 약물이상반응을 겪고 있을 정도이다. 더군다나 항암제의 부작용이나 독성 및 치료효과는 같은 암질환을 지닌 여러 환자들에게 동일한 용량을 투여하여도 그 발생양상이 동일하지 않고 개개인에 따라 서로 다르게 나타난다⁴⁾. 예를 들면, 표준적인 용량의 항암제를 투여하였어도 유전적인 원인에 의하여 특정 대사효소의 결핍이 있는 사람에서는 현저한 독성이 초래될 수 있는 반면에, 이들 효소의 활성이 증가된 사람의 경우에는 항암 치료의 실패를 가져올 수가 있다. 항암제를 비롯한 각종 약물의 반응이 이처럼 다양하게 나타나게 되는 것은 많은 인자가 관여하고 있기 때문인데, 크게 유전적인 원인과 비유전적인 원인으로 나눌 수 있다^{1,5,6)}. 유전적 요인으로는 약물대사효소, 약물수송체, 약물표적 및 약물신호전달계 유전자들의 변이 등을 들 수 있으며, 비유전적 요인에는 암의 발병원인이나 중증도 등과 같은 조직병리학, 환자의 나이, 성별, 체중과 식이상태, 간이나 신장 등과 같은 장기의 기능 및 약물상호작용이나 흡연이나 음주여부 및 기타 환경적인 조건 등이

해당된다. 특히 많은 항암제들에 대한 약물대사효소나 약물표적들은 다양한 유전적인 다형성을 지니고 있을 뿐만 아니라, 암질환에서 유전자의 결손이나 삽입 또는 단일염기치환이나 염색체 수의 이상이나 염색체의 전위 및 유전자의 증폭 또는 외인성 유전자의 발견이나 종양유전자와 종양억제유전자간의 불균형 등에서 볼 수 있는 바와 같이, 암질환은 하나의 유전적 질환으로 간주할 수 있을 만큼 항암제 반응에 있어서 유전적인 원인이 매우 중요하다⁷⁾. 한편 통상적인 과거의 항암치료는, 항암화학요법을 시행하였을 때 여러 가지 원인에 의하여 다양한 반응이 초래되고 있음에도 불구하고, 암환자의 체표면적이나 체중에 기반 하여 용량을 산정하여 투여하였으므로, 대부분의 항암제 투여 시에 나타나는 다양한 반응을 신뢰성이 있게 설명을 할 수가 없었다^{8,9)}.

최근 인간유전체 지도가 완성되면서 개인간의 유전자 구조차이를 비롯한 유전적 변이에 대한 지식이 급증하고 고속다중유전자검색이나 약물유전체학적 연구가 활성화됨에 따라 이를 이용하여, 심각한 부작용을 지니고 있고 탁월한 치료효과를 얻기 힘든 항암화학요법에 있어서 독성은 줄이고 치료효과는 더욱 개선시키고자 하는 기대감이 매우 고조되어 가고 있다. 약물유전체학이란 유전학적인 정보나 전체 유전체나 DNA 서열의 변이가 어떻게 약물반응에 영향을 미치는가를 연구하는 학문으로서⁸⁾, 궁극적으로 환자 개개인의 유전적인 특성을 고려하여 개별화된 적정약물요법이나 맞춤약물요법을 실시하고자한다¹⁰⁾. 일례로 항암제를 투여하기에 앞서 개개인의 유전자 변이를 미리 식별하여 부작용이 심하게 나타날 것으로 예측되는 환자들에 대해서는 이들 약물의 용량을 낮추거나 동등한 효과를 나타내는 다른 항암제를 선택하여 투여함으로써 이들에게서 치료효과를 증진시키고 부작용은 감소시키는 탁월한 효과를 도출할 수가 있다. 또한 유전체학적 기법을 이용하여 지금까지는 알려지지 않았던 약물의 새로운 표적을 발견해내거나 유전적 특성 등을 기

반으로 적합한 환자군을 식별하여 더 저렴한 비용으로 더욱 신속하게 임상시험을 진행시켜 약물의 치료효과와 안전도를 개선한 우수한 항암신약의 개발을 유도할 수도 있을 것이다. 이밖에도 유전적인 특성 등에 대한 검사로 암이 발생할 가능성이 높은 사람을 미리 알아내어 암을 예방하는 효과를 기대해 볼 수도 있으며, 앞으로 항암약물의 약물유전체학에 대한 연구가 활발히 진행되어 갈수록 그 이득은 더욱 늘어날 것으로 예상된다.

본 종설에서는 환자 생식세포의 DNA나 종양표본의 Microarray 분석 등에서 획득한 각종 유전적인 정보가 임상적으로 관련성이 있는, 즉 항암제의 약물반응에 영향을 미치는 대표적인 유전자 변이들의 효과를 약물유전체학적 관점에서 간략히 살펴보기 위하여, 항암제의 대사효소와 수송단백 및 표적 유전자들의 다형성 또는 변이를 중심으로 서술하고자 한다. 이밖에도 항암치료의 약물유전체학과 관련된 신약개발과 윤리적인 문제 및 교육의 필요성에 대해서도 논의하였다.

항암약물 대사효소의 약물유전체학

1. Thiopurines(Thiopurine S-Methyltransferase)

Thiopurine 항암제에는 mercaptopurine, thioguanine, azathiopurine이 있으며, 이들은 소아나 성인의 백혈병에 쓰이거나 면역억제제로 쓰인다¹¹⁾. 이들 항암제는 thioguanine 핵산이 DNA에 병합됨으로써 세포독성 작용을 나타낸다. 한편 이들 항암제 대사의 일부분은 thiopurine s-methyltransferase (TPMT) 효소에 의하여 methylation을 거쳐서 활성을 잃게 되고, 따라서 더 이상 thiopurine 항암제가 thioguanine으로 형성되지 못한다^{12,13)}.

TPMT 다형성은 mercaptopurine의 치료효과와 독성을 일으키는 것과 연관이 있다. TPMT 활성도는 단일하지 않고 매우 다양하여서, 약 90%의 사람

들은 높은 활성을 지녔으며, 10%는 중등도의 활성을, 약 0.3%의 사람들은 효소의 활성이 매우 낮거나 거의 없다^{14,15)}. TPMT는 현재까지 8개의 대립 유전자가 알려졌지만 이중 3가지 (TPMT*2, TPMT*3A, TPMT*3C)가 중등도나 낮은 활성을 가진 TPMT의 약 95%를 포함한다^{13,16)}. 이들 3가지 대립 유전자에 대하여 이형접합성(heterozygous)인 환자는 TPMT의 활성이 중등도를 나타내었으며, 동형접합성(homozygous)인 환자들은 TPMT의 활성이 결핍되었다. 또한 이러한 서로 다른 대립유전자가 함께 있는 사람들 (TPMT*2/3A, TPMT*2/3C, TPMT*3A/3C)에서도 효소의 활성이 없었다^{16,17)}. 많은 연구에 의하면 TPMT의 활성이 없는 사람들에서 thiopurine을 상용하는 용량으로 사용하게 되면 심각한 조혈계 독성을 일으킬 위험성이 매우 높아진다¹⁸⁾. TPMT가 결핍된 환자들에서는 mercaptopurine 투여계획의 오직 7% 기간 동안만 투여 전량을 견디어낸 반면에 이형접합성이나 동형접합성 wild-type 환자의 경우에는 각각 2.5 개년에 걸친 치료기간의 계획된 투여계획의 65%와 84% 기간동안 항암제 투여 전량을 참아냈다¹⁹⁾. 따라서 이러한 결과들은 TPMT 유전자형에 따른 thiopurine의 투여용량을 결정하기 위한 전향적 연구에 활용될 수 있을 것이다. TPMT는 약물유전체학적으로 가장 잘 밝혀진 예로서 약물유전체학적 자료에 근거하여 약물요법을 개별화시킬 수 있는 좋은 사례이며, 최근 미국의 식약청에서도 thiopurine의 약품설명서에 이러한 유전적 다형성의 정보를 포함시킬 것을 권고하였다¹⁸⁾. Table 1은 항암약물의 대사효소나 약물 수송단백 또는 약물 표적의 대표적인 유전적 다형성이 항암 약물의 반응에 미치는 효과를 요약하여 제시하였다.

2. 5-Fluorouracil (Dihydropyrimidine Dehydrogenase)

5-Fluorouracil (5-FU)은 대장암이나 직장암 및

Table 1. Examples of genetic polymorphisms that affect the effect of anticancer drugs.

Protein or gene	Drugs	Clinical effect	Mutated alleles
Drug-metabolizing enzymes			
TPMT	Mercaptopurine, thioguanine, azathiopurine	Toxicity	TPMT*2, TPMT*3A, TPMT*3C
DPYD	5-fluorouracil, capecitabine	Toxicity	DPYD*2A
UGT1A1	Irinotecan	Toxicity	UGT1A1*28
GST	Platinum analogs, carmustine	Toxicity	GSTM1, GSTP1, GSTT1
CYP2D6, SULT	Tamoxifen	Toxicity/Efficacy(?)	CYP2D6*4, CYP2D6*6, SULT1A1*2
Drug transporters and targets			
ABCB1 (MDR1)	Many anticancer drugs	Tolerance	C3435T, G2677T/A
ABCG2 (BCRP)	Many anticancer drugs	Tolerance	
TS	5-fluorouracil, capecitabine	Efficacy, tolerance	TSER*3
DHFR	Methotrexate	Efficacy, tolerance	C829T
MTHFR	Methotrexate	Toxicity	C677T

TPMT, Thiopurine s-methyltransferase; DPYD, Dihydropyrimidine dehydrogenase;
 UGT, UDP-glucuronosyltransferase; GST, Glutathione s-transferase; SULT, Sulfotransferase;
 ABC, ATP-binding cassette; MDR, multiple drug resistance; BCRP, breast cancer resistance protein;
 TS, thymidylate synthase; DHFR, dihydrofolate reductase; MTHFR, 5,10-methylene-tetrahydrofolate reductase.
 The effect of CYP2D6 and SULT polymorphisms on the toxicity and efficacy of tamoxifen is not clearly determined yet, although several related articles were reported.

유방암 등의 고형암에 치료에 널리 쓰이는 항암제이다. 특히 5-FU는 항암제의 대사효소 및 표적의 유전적 변이가 함께 관여하여 항암제의 치료효과와 독성에 모두 영향을 미치는 대표적인 예이다⁸⁾. 5-FU는 일종의 전구 약물로서 5-fluoro-2-deoxyuridine monophosphate (5-FdUMP)로 활성화되어서 이 대사물이 thymidylate synthase (TS)를 억제하여 종양세포의 증식을 억제하는 항암효과를 나타낸다⁴⁾. 5-FU는 약 80% 이상이 dihydropyrimidine dehydrogenase (DPYD)에 의해 dihydro-5-FU (FUH₂)로 대사되어 더 이상 항암효과를 나타낼 수 없게 되는데, DPYD의 활성도는 개인간에 매우 다양하여 약 20배 정도의 차이를 보인다^{20,21)}. DPYD의 활성도가 낮은 환자들은 5-FU의 대사가 잘 이루어지지 못하여 5-FdUMP가 과도하게 축적되어 위장관계나 조혈계 및 신경계에 치명적인 독성을 초래

할 위험성이 증가한다²²⁾. Fig. 1에는 5-FU 및 methotrexate의 체내 대사과정이 제시되어 있다.

낮은 DPYD 활성도와 관련이 있는 DPYD 유전자의 변이는 현재까지 약 20여개 정도가 알려져 있으며⁴⁾, 인구집단의 약 3% 정도는 활성이 낮은 DPYD 유전자 변이에 대하여 이형접합성을 보이며, 1000명에 약 1명 정도는 이러한 변이에 대하여 동형접합성을 나타낸다²³⁾. 기능을 하지 않는 DPYD 대립 유전자 중의 50% 이상을 차지하고 있는 가장 흔한 DPYD*2A는 DPYD의 exon 14의 5'-splice-consensus 서열부위에서 G-A transition으로 exon 14가 형성되지 않아서 결국 기능을 할 수 없는 단백질이 만들어지고 다시 ubiquitin-proteasome계에 의해 분해된다^{22,24)}. 그러나 5-FU에 의한 독성은 DPYD*2A와 같은 가장 흔한 유전자 변이가 없는 환자들에게서도 발생하였으며²⁵⁾, 유전자의 복잡한 변이 또한

DPYD 유전자형과 표현형간의 상관성이 떨어지고 있으므로²⁶⁾, 앞으로 DPYD의 일배체형 (haplotype)과 표현형과의 상관관계를 밝힐 필요가 있을 것이다⁸⁾.

3. Irinotecan (UDP-Glucuronosyltransferase)

Irinotecan (CPT-11)은 직장결장암의 항암치료에 쓰인다²⁷⁾. Irinotecan은 carboxylesterase에 의하여 핵내 topoisomerase I을 억제하여 DNA에 손상을 주는 효과에 있어서 모약물인 irinotecan보다 100~1000배 이상 효력이 탁월한 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38)이라는 활성을 띤 대사물로 변형되어 작용하는 일종의 전구 약물이다²⁸⁾. UDP-glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1)은 SN-38에 glucuronide를 포함시켜서 SN-38 glucuronide라는 불활성 대사물을 형성시켜서 담즙이나 뇨로 배설되게끔 한다. Irinotecan의 용량을 제한하는 독성인 설사와 백혈구감소증은 SN-38의 증가된 수치와 관련성이 있다²⁹⁾. UGT1A1의 발현은 개인간에 매우 차이가 크며, SN-38의 glucuronide 포함반응의 정도는 개인간에 최대 50배에 이를 정도로 매우 다양하다^{30,31)}.

UGT1A1 유전자의 promoter 부위에 TA repeat가 가장 흔한 것 (wild type)이 6개인데, 7개가 있는 변이 (UGT1A* 28)는 SN-38 glucuronide 포함반응이 훨씬 더 감소되어 있으며^{29,30)}, 이 변이 유전자에 동형접합성인 사람은 12-16%에 해당한다. 이 UGT1A*28에 대하여 동형접합성이거나 이형접합성인 환자들은 6개의 repeat를 가진 wild type의 환자에 비하여 irinotecan의 사용과 관련한 설사나 백혈구 감소증과 같은 독성의 발생비율이 7배 이상 더 높게 나타났다^{29,30)}. 따라서 이러한 결과들은 UGT1A1 유전자형의 결정이 irinotecan을 이용할 때 발생할 수 있는 독성을 미리 예측하는데 임상적으로 유용하게 쓰일 수 있음을 보여준다.

4. 백금함유 항암제 (Glutathione S-Transferase)

Glutathione S-transferase (GST)는 백금함유 항암제를 비롯한 독성을 나타내는 다양한 화학물의 독성을 낮추거나 수용성이 증가한 포함화학물의 형성을 촉진하기 위하여 glutathione (GSH)의 포함반응을 촉진 한다³²⁾. GST에는 다섯 종류가 알려져 있다 (GSTA1, GSTP1, GSTM1, GSTT1, GSTZ1)³³⁾. 5-FU와 oxaliplatin의 병합치료를 받은 107명의 전이성 직장결장암 환자중에서 GSTP1을 지닌 환자일수록 생존율이 더 높다는 결과가 보고 되었다³⁴⁾. 그러나 GST효소의 활성이 없는 GSTM1이나 GSTT1 변이를 지닌 환자에 대해서는 생존율과 무관하였다. 그러나 유방암환자의 경우에는 GSTM1이나 GSTT1을 지닌 환자에서 치료후 생존율이 더 개선되었으며, 이 2개의 변이를 모두 지닌 경우에는 생존율이 더욱 개선되었다³⁵⁾. 또한 여러 가지 항암제의 투여를 받은 급성 골수구성 백혈병 환자의 경우에는 GSTT1에 대하여 동형접합성인 환자에서 관해기간 중에 독성과 관련한 사망률이 오히려 증가하는 것으로 나타났다³⁶⁾. 따라서 GST의 경우에 있어서 유전적 다형성의 중요성은 암 또는 치료의 종류나 치료의 강도 등에 의해 다를 수 있음이 제시되었다¹⁾. GST 이외에도 백금함유 항암제(cisplatin, carboplatin, oxaliplatin)의 치료반응과 관련하여 DNA 수복과 연관된 XPD나 XRCC1 유전자의 다형성이 관여되어 있음이 알려져 있다^{4,8)}.

5. Tamoxifen (Cytochrome P450, Sulfotransferase)

Tamoxifen은 유방암의 예방 및 치료에 있어서 30여년에 걸쳐 널리 쓰여온 항암제로서 에스트로겐 수용체에 결합하여 에스트로겐에 의하여 유도되는 전사를 조절하여 그 효과를 나타낸다³⁷⁾. Tamoxifen

은 cytochrome P450 효소에 의하여 광범위하게 대사되는데, 이 대사물 중에서 4-hydroxy-tamoxifen은 유방암세포에서 모약물인 tamoxifen 보다 에스트로겐의 작용을 길항하는 효과가 약 100배 이상 더 효력이 강력한 것으로 나타나므로³⁸⁾, tamoxifen의 항암 작용에 있어서 4-hydroxy-tamoxifen이 중요한 역할을 하고 있음이 잘 알려져 있다. 최근 4-hydroxy-tamoxifen이외에도 이와 동일한 활성을 지닌 새로운 대사물로서 4-hydroxy-N-desmethyl-tamoxifen (endoxifen)이 대두되었으며, 이 대사물의 생성과정에 약물유전학적인 요소가 관여하고 있음이 제시되었다^{39,71,72)}. 즉, Wild type인 CYP2D6*1에 비하여 효소의 활성이 떨어져 있는 CYP2D6*4나 CYP2D6*6 또는 CYP2D6*8의 변이 유전자를 가지고 있으면서 tamoxifen을 장기간 복용하고 있는 여성 유방암 환자의 혈중 endoxifen의 농도가 CYP2D6*1을 지닌 환자에 비하여 훨씬 낮았으며, tamoxifen에 의한 흔한 부작용의 하나인 hot flash를 치료하기 위하여 CYP2D6 억제제인 paroxetine을 병용투여하는 경우에도 tamoxifen만을 투여한 경우보다도 endoxifen의 농도가 통계적으로 유의있게 감소함이 관찰되었다^{39,71)}. 또한 인체 간장의 미세소체(microsome)를 이용한 대사연구에서도 tamoxifen으로부터 endoxifen으로 대사되는 과정에 있어서 CYP2D6가 밀접히 관여함을 보여주었다⁴⁰⁾. Tamoxifen 치료에 있어서 이러한 endoxifen 또는 CYP2D6 다형성이나 CYP2D6 억제제와의 약물상호작용 등에 대한 보다 명확한 임상적인 중요성은 더 큰 규모의 전향적인 임상연구를 통하여 밝혀지리라 예상이 된다⁴¹⁾.

인체의 간에서 발현되는 4가지 주요한 sulfotransferase (SULT)중에서, SULT1A1이 4-hydroxy-tamoxifen의 sulfate 포합반응에 가장 중요한 역할을 수행하고 있다⁴²⁾. 보조요법으로서 tamoxifen을 투여한 군과 투여받지 않은 군을 SULT1A1 다형성과 관련하여 비교한 최근의 후향적 연구에 따르면, tamoxifen을 투여한 군에서 가장 흔한 대립유전자

인 SULT1A1*1에 비하여 효소의 활성이 2배정도 낮은 SULT1A1*2에 대하여 동형접합성인 환자는 SULT1A1*1/*1이나 SULT1A1*1/*2을 지닌 환자보다도 사망의 위험율이 약 3배가량 더 높은 것으로 보고가 되었으며, tamoxifen을 투여하지 않은 군에서는 SULT1A1의 다형성과 생존율이 무관하게 나타났다⁴³⁾. 따라서 이러한 결과는 유전자 다형성이 관여하고 있음을 시사하고 있으며, SULT1A1 약물유전학의 보다 분명한 임상적인 결과는 전향적인 연구를 통하여 밝혀질 것이다⁸⁾.

항암약물 수송단백의 약물유전체학

많은 항암제들은 종양세포나 정상세포의 세포막에 걸쳐있는 ATP-binding cassette (ABC) 수송단백을 통하여 세포바깥으로 배출되는데, 대표적인 ABC 수송단백에는 P-glycoprotein (P-gp, ABCB1 또는 MDR1), MRP-1 (ABCC1), BCRP (ABCG2) 등이 있다⁴⁴⁾. ABCB1의 여러 가지 다형성과 그 임상적 의의가 소개된 바가 있으며⁴⁵⁾, 특히 exon 26의 C3435T 변이나 exon 21의 G2677T/A 변이에 대하여 약동학을 비롯한 많은 연구가 실시되었다⁴⁵⁾. 그런데 ABCB1의 단일염기다형성 (SNP)과 P-gp 수송단백간의 상관관계가 연구자나 실험조건 및 기타 여러 변수에 따라 일치하지 않는 경우가 자주 나타나고 있다. 즉, Hoffmeyer 등은 건강한 백인의 십이지장 생검 표본에서 3435T 대립유전자에 대하여 동형접합성인 사람에서 P-gp 단백질의 발현이 2배이상 감소되었음을 처음으로 보고하였으나⁴⁶⁾, Nakamura 등은 건강한 일본인의 십이지장 표본에서는 오히려 TT 유전자형에서 P-gp 발현이 증가됨을 나타내었다⁴⁷⁾. 또한 P-gp의 기질이 되는 약물에 대해서도 연구자간에 동일하지 않거나 상반된 약동학적인 결과가 보고 되기도 하였다. 예를 들면 P-gp 기질의 하나인 fexofenadine의 약동학적인 특성과 ABCB1 단일염기다형성간의 결과가 서로 다르게 나타났다^{48,49)}.

Fig. 1. The metabolic scheme of 5-fluorouracil and methotrexate and their sites of action in cells. Key enzymes are denoted as ovals and substrates as rectangles. MTX, methotrexate; MTX (glu)_n, MTX polyglutamates; FPGS, folypolyglutamate synthase; GGH, gamma-glutamyl-hydrolase; DHF, dihydrofolate; DHFR, dihydrofolate reductase; THF, tetrahydrofolate; 5,10-CH₂-THF, 5,10-methylene-tetrahydrofolate; 5-CH₂-THF, 5-methylene-tetrahydrofolate; MTHFR, 5,10-methylene-tetrahydrofolate reductase; 5-FU, 5-fluorouracil; 5-FdUMP, 5-fluoro-2-deoxyuridine monophosphate; DPYD, dihydropyrimidine dehydrogenase; TS, thymidylate synthase; dUMP, deoxyuridine monophosphate; dTMP, deoxythymidine monophosphate; MS, methionine synthase; RFC, reduced folate carrier (folate transporter or SLC19A1); ABC transporters, ATP-binding cassette transporters.

따라서 여러 연구간에 ABCB1 유전자형과 표현형 간의 이러한 모순되는 결과들을 최소화하기 위해서는, 일배체형 연구 또는 환경적 인자 및 표본의 숫자 등에 대한 세심한 주의를 기울일 필요가 있으며, 상호 비교를 위해서는 인구학적인 자료가 서로 다르지 않는가도 확인할 필요가 있으며, 가능하다면 P-gp 단백질이나 mRNA를 정량하는 방법도 표준화할 필요가 있을 것이다⁴⁵⁾.

Breast cancer resistance protein(BCRP, ABCG2)은 많은 항암제의 내성과 관련이 있으며⁵⁰⁾, 실제로 BCRP 수송단백의 과발현과 여러 항암제에 있어서

다양한 크기의 내성과 관련이 있음이 보고된 바가 있다⁵¹⁾. 또한 72명의 비소세포성 폐암 환자를 대상으로 한 최근의 연구에 의하면, BCRP의 발현과 항암제 투여 후에 전반적인 생존율이 감소하는 것과 관련성이 있음이 보고가 되었다⁵²⁾.

항암약물 표적의 약물유전체학

1. 5-Fluorouracil (Thymidylate Synthase)

Thymidylate synthase(TS)의 억제제는 5-FU의 항

암효과에 있어서 매우 중요한 역할을 하고 있다 (Fig. 1 참조). 일부 인체 유방암세포나 대장암세포들은 TS 농도의 증가로 인하여 5-FU에 저항성을 나타내고 있으며, TS 유전자(TSER)의 enhancer-promoter 부위에 2개 (TSER*2) 내지 3개(TSER*3)의 tandem repeat의 다형성에 의해 TS의 발현이 조절된다⁵³⁾. TSER*3는 TSER*2에 비하여 TS 단백질의 발현이 더욱 증가되었으며⁵⁴⁾, 생체내의 종양에서도 TS의 활성도가 더 높은 것으로 나타났다. 따라서 TSER*3 대립유전자를 지닌 환자에서 TSER*2를 지닌 환자에 비하여 5-FU의 항암효과가 더 떨어질 수가 있다⁵⁵⁾. 최근의 한 연구에 의하면 TS 유전자의 변이를 평가하면 fluoropyrimidine 치료로 효과를 볼 수 없는 환자를 미리 식별해낼 수 있음이 시사되었다⁵⁶⁾. 한편 TSER과 DPYD 변이 유전자형을 함께 점검하는 것은 어떠한 환자가 5-FU 치료에 더욱 반응을 잘 할 것인가 또는 더 내성을 잘 보일 것인가를 미리 예측하는데 도움을 줄 것으로 여겨지며, 이러한 검사에서 만일 TS가 높거나 DPYD가 결핍된 환자로 판명이 되면 5-FU 투여 대신에 irinotecan이나 oxaliplatin과 같은 다른 항암제의 투여를 고려해 볼 수 있다⁴⁾.

2. Methotrexate (Dihydrofolate Reductase, 5,10-Methylene Tetrahydrofolate Reductase)

Dihydrofolate reductase (DHFR)는 dihydrofolate가 tetrahydrofolate로 환원되어서 purine이나 pyrimidine 핵산의 신생 합성에 필수적인 효소로서 악성 소아 종양에 쓰이는 methotrexate (MTX) 항암제의 분자적 표적이 된다²⁾. DHFR을 억제하면 불활성인 dihydrofolate의 형태로 folate의 축적을 가져온 반면에, folypolyglutamate synthase (FPGS)에 의해 MTX의 polyglutamation이 일어나서 MTX의 활성을 가져와서 MTX의 세포 독성에 관여하게 된다. 한편 gamma-glutamyl-hydrolase (GGH)는 긴

사슬의 polyglutamate를 감소시킬 수가 있는데 (Fig. 1), 이러한 FPGS와 GGH간의 균형이 MTX의 내성에 어떠한 역할을 할 가능성이 있다²⁾. MTX에 내성이 있는 암세포들에서는 DHFR의 수치가 올라가 있었고, MTX에 대한 DHFR의 결합 친화도가 감소된 것으로 관찰되었으며, 특히 DHFR 유전자의 3'-untranslated 부위의 C829T 다형성은 DHFR의 발현 증가와 상관이 있다⁵⁷⁾. DHFR의 상태는 MTX의 치료효과나 내성의 측면에서 중요한 역할을 수행하고 있으며 개개인에서 부작용의 발생과 연관되어 있을 수 있다⁵⁸⁾.

MTX는 folate 대사에 있어서 필수적인 효소인 5,10-methylene-tetrahydrofolate reductase(MTHFR) (Fig. 1)를 억제할 수 있다²⁾. MTHFR의 단일염기다형성의 예로서 C677T가 있는데 이것은 효소의 활성이 감소되어 있으며, 특히 MTHFR의 TT 동형접합성의 경우에는 CC 동형접합성의 효소 활성도의 30%에 불과하였다⁵⁹⁾. TT 유전자형에서 효소의 활성이 떨어져 있는 것은 MTX에 의해 혈소판의 회복이 지연되는 것과 함께 심각한 구강 점막염이 발생하는 것과 관련성이 있는 것으로 나타나므로⁶⁰⁾, MTHFR 유전자형의 검사는 이러한 환자에서 MTX 투약 전략을 설정하는데 있어서 어떠한 역할을 수행할 수 있음이 시사되었다.

항암약물의 신약개발에 있어서 약물유전체학의 기여

신약개발에 있어서 약물유전체학의 영향력과 관련하여 제약회사는 양면적인 입장을 취할 수 있다⁶¹⁾. 즉, 첫째로는 약물유전체학을 이용하여 환자의 특성이 잘 파악된 특정한 환자군만을 겨냥한 신약을 개발함으로써 의약품의 치료지수 또는 안전역을 증가시킬 수 있다는 점으로써, 만일 안전역이 충분히 개선될 수 있다면, 적은 수의 환자만으로도 임상적인 효능을 입증할 수 있으므로 결국 식품의약품안전처

터 신약승인도 획득할 수가 있다⁶¹⁾. 그러한 대표적인 사례가 Novartis사에서 개발한 만성 골수구성 백혈병에 쓰이는 Imatinib mesylate (STI-571, Glivec)이다. 실제 이 항암제는 일반 암이나 심장 질환에 대해서는 효과가 없는 것으로 판명되어 개발 과정에서 거의 버려질 뻔한 약물이었다. 또 다른 측면으로는 제약회사는 약물개발과정이나 신약 심사 승인 및 판매과정 등의 비용을 심각히 고려하므로, 개발되는 신약이 만약에 특정의 환자군만을 대상으로 한다면, 즉 시장규모가 훨씬 더 협소하게 되므로 회사의 입장에서는 생물학적 표지자 등의 검사를 거친 특정한 집단군에게만 약물을 판매하는 것을 선호하지 않을 수 있다는 점이다. 그러나 오늘날 모든 환자들에게, 예를 들면 모든 폐암 환자에 대하여 일률적으로 한 종류의 동일한 약만을 투여한다는 것은 생각할 수가 없으며, 비효율적임과 동시에 비과학적이고도 비윤리적인 것이다⁶¹⁾.

항암치료 약물의 신약개발에 있어서 약물유전체학적인 기법을 활용하여 종양조직이나 정상조직에서 얻은 유전적 profiling이나 단백질체학적 정보와 같은 자료는 암치료를 위한 진단이나 항암치료에 있어서 새로운 목표물을 발견하는 것을 도와줄 뿐만 아니라, 항암제에 대한 내성이나 숙주의 독성 등과 관련하여 과거에는 인식하지 못하던 유전적인 결정 인자들의 확인을 촉진시킬 수 있다¹⁾. 일례로 항암요법에 노출이 된 항암세포들에서 나타나는 유전자 발현의 변화는 항암제의 약물내성과 관련된 중요한 통로들을 밝히는데 많은 도움을 주고, 또한 새로운 약물을 발견하는데 유용한 도구로 쓰인다¹⁾. 최근 백혈병 암세포에서 약물의 내성과 관련하여 서로 다른 유전자발현 형태의 발견을 통하여, 항암 화학요법의 약물유전체학적 연구를 위한 많은 새로운 후보 유전자들이 확인된 바가 있다⁶²⁾.

한편 인간 유전체의 전체 염기서열이 밝혀지고 유전체에 대한 고속다중유전자분석기법 등의 도입으로 제약산업에 큰 변화가 초래되었다. 특히, 약 3

만여개의 유전자가 알려지면서 과거에는 용이하지 않았던 소분자 (small molecule) 의약품 개발을 위한 새로운 표적들이 많이 발견되었을 뿐만 아니라 소분자를 이용하여 치료가 가능한 표적 (예, G-단백과 연계된 수용체, 활성화소 (Kinase), 단백질분해효소 등)의 수가 급격히 증가하게 되었다⁶³⁾. Microarray 분석과 같은 약물유전체학적 기법을 이용하여 인체 악성종양에서 유전자의 변이나 발현에 대한 유전체 수준에서의 광범위한 전사적 profiling에 대한 새로운 정보를 한꺼번에 빠른 속도로 획득하게 하고 이의 축적을 가능케 한다. 따라서 이러한 지식들은 백혈병이나 림프종 및 여러 고형암들의 분류 또는 전이의 예측, 약물의 표적이나 생물학적 표지자 (biomarker)의 발견, 약물유전체학적 약물효능의 평가 등을 가능케 한다.

약물유전체학은 암환자의 생식세포나 체성세포의 유전자 및 단백질 정보를 이용하여 어떠한 환자가 단일 또는 다중 약제 항암화학요법에 더 반응을 잘 보일 것인가 또는 어떠한 환자가 독성을 더 잘 일으킬 수 있는가를 미리 예측하게끔 해줄 수 있다. 또한 약물대사효소나 약물 표적이나 질병의 통로와 관련된 유전자들의 변이는 약물효능이나 독성의 예측인자로 활용될 수 있다. 백만개이상의 단일염기다형성과 같은 유전적인 표지자는 유전자형 검색 및 표현형 검색 연구에 쓰일 수 있다⁶⁴⁾.

새로운 우수한 항암제를 개발하는데 있어서 약물유전체학적 전략은 다음과 같은 다양한 목표를 갖는다⁶⁴⁾. 즉, 첫째로 새로운 표적을 발견할 수 있는 전략을 개발하고자 할 것이며, 올바른 약물과 올바른 용량을 선택하는데 있어서 도움을 주도록 하며, 개발과정에 있는 각각의 약물들이 전임상이나 임상시험단계에서 제대로 작용하고 있다는 확신을 심어주는 점, 다른 약물과 함께 병용 투여할 때 약물의 치료효과를 적정화시킬 수 있도록 하는 점, 환자의 수를 줄이는 점, 임상시험의 비용이나 기간을 단축시키는 점, 개별화된 약물투여를 실시함으로써 환자

들의 약물에 대한 순응도를 증가시키는 점, 약물을 사용하는 인구집단에 대하여 경쟁력을 지니고 시장에로의 약물의 진입을 용이하게끔 하는 점, 또한 개개인의 유전적인 특성에 맞게 고려된 약물에 더욱 가치를 부가시킬 수 있는 점 등이 목표가 될 수 있을 것이다⁶⁴⁾.

궁극적으로 약물유전체학은 신약개발의 생산성을 증진시키는데 있어서 적절한 환자군을 미리 선별해냄으로써 임상시험을 더 소규모로, 더 빠르게, 더 저렴한 비용으로 진행할 수 있게끔 하여 커다란 영향력을 미치고 있다⁶³⁾. 항암제의 개발에 있어서 새롭게 대두되고 있는 약물유전체학적인 기법을 통하여 우수한 신약개발이 활성화될 것이며, 결국 암환자개개인의 특성을 고려한 맞춤형의 개발을 도출할 수 있을 것으로 기대된다.

약물유전체학의 교육필요성과 윤리적인 문제들

약물유전체학이나 약물단백체학 및 유전학 등의 지식을 이용하여 암을 비롯한 여러 질환을 지닌 환자에게 보다 안전하고 치료효과가 더욱 우수한 약물치료를 실현시키기 위해서는 이들 분야에 대한 정확한 지식과 정보에 대한 교육이 보건의료관련 학부과정 및 학부이후 과정과 전공의나 실제 의료현장에 있는 일선 의사들이나 관련 보건의료 인력에 대하여 평생의학교육의 일환으로 실시되어야 한다⁶¹⁾. 특히 약물유전체학적 기법을 활용한 새로운 항암제를 비롯한 각종 신약이 활발히 개발되고 있으며, 기존에 개발되어 이미 사용하고 있는 약물의 경우에도 약물유전체학을 포함하는 임상약리학이나 약물치료 관련 지식이 폭증하고 있는 추세이므로, 이렇게 급증하는 최신 의학 지식의 흐름을 정확히 파악하고 각종질환의 약물치료에 이를 적절히 활용할 수 있는 능력을 배양하고 이러한 상황에 능동적으로 대처할 수 있는 준비를 갖추기 위해서는 이에 대한 교육이 필수적이다. 또한 약물유전체학적 기법

의 이용과 함께 야기되는 여러 윤리적인 문제점들에 대해서도 많은 관심을 기울여야 하고, 이에 대한 적절한 해결책을 모색할 필요가 있으며, 이러한 측면에 대한 교육도 함께 실시될 필요가 있다⁶¹⁾. 최근 생의학윤리에 대한 Nuffield Council이 발간한 보고서에 의하면 환자나 보건의료 인력을 대상으로 약물유전학적 검사나 약물유전학적 의학 정보에 대한 교육의 필요성을 권고한 바가 있다⁶⁵⁾. 최근의 조사에 의하면 우리나라 의과대학 학부과정에서의 임상약리학 교육현황은 독립된 임상약리학 강좌를 운영하는 경우에 있어서도 약 14년전 유럽에서의 임상약리학 평균 교육시간수의 절반에도 미치지 못할 정도로 매우 열악한 상태에 있음이 보고된 바가 있다⁶⁶⁾. 이에 대한 인식과 시급한 개선이 요구되어지는 상황이다.

약물유전학적 또는 약물유전체학적 연구나 검사 등이 신약의 개발이나 의료 현장에서 약물의 처방과 약물치료의 과정에서 아래에 기술된 바와 같이 여러 가지 다양한 윤리적인 문제들이 발생할 수가 있으며, 이러한 사안들은 윤리적 측면이외에도 법적, 사회적인 측면도 관여하고 있다^{67,68)}; 1) 특히 환자개개인의 유전적인 정보에 대한 보호와 비밀보장의 문제 및 이러한 정보에 대한 접근을 어떻게 다룰 것인가에 대한 문제가 제기될 수가 있다⁶⁷⁾. 2) 또한 개개인의 유전 정보가 잘못 다루어질 수 있는 가능성도 제기되고 있다. 특히 인력고용이나 보험회사에서 개개인의 유전정보가 차별적으로 잘못 다루어질 수 있는 가능성도 배제할 수 없다. 이러한 측면에서 환자의 건강이나 치료를 위하여 개개인의 유전적 정보가 언제 어떠한 방식으로 활용될 것인가에 대한 지침이 마련될 필요가 있을 것이다⁶⁷⁾. 3) 약물유전체학은 질환이 동일한 사람들일지라도 환자개개인의 유전적 정보 등에 기반 하여 개개인에 특성에 맞는 약물요법을 실시하고 이를 충족시키는 신약을 개발하고자 하므로, 자칫하면 그 필요성과 귀중함에도 불구하고 희귀 의약품의 개발을 더디게

할 수도 있다. 그 이유는 이들 희귀 의약품의 시장이 협소하여 경제적 이득이 낮다고 보기 때문인데, 결국 의료 시혜에 있어서 불평등을 초래할 수 있다. 4) 약물유전체학적 기법을 활용한 신약의 승인을 어떻게 다룰 것인가 그리고 지적재산권의 문제도 의약품행정 분야의 논점이 되고 있다. 5) 약물유전체학적 연구가 활발해지고 그 지식이 증대됨에 따라 수많은 다양한 생물학적 표본들을 인체에서 확보하고 보존하기 위하여 여러 국가에서 이미 공공 또는 사설의 생물학적 은행들이 설립되고 운영이 되면서 이러한 표본을 얻기 위하여 동의취득의 문제가 발생하고 연구자 상호간에 이익이 돌아갈 수 있도록 획득한 표본의 효율적 방안에 대한 문제도 제기되고 있다. 5) 제약회사는 과거의 임상시험 과정에서 부작용등으로 폐기되었거나 관심 밖에 있었던 약물 일지라도 약물유전체학의 도움에 힘입어 특정한 유전적 특성을 지닌 환자에게는 오히려 효과적인 약물로 다시 소생시킬 수 있는데, 이러한 상황에서 제약회사가 주장할 수 있는 이들 약물에 대한 독점적인 우위권을 어떻게 다룰 것인가도 새로운 문제가 될 수 있다. 6) 또한 의료현장에서 약물유전체학적 기법을 이용한 우수한 치료법을 환자에게 사용하지 않음에 따른 윤리적이면서도 법적인 책임이 앞으로 발생할 수가 있을 것이다. 이밖에도 많은 윤리적인 문제점들이 제기될 것이다.

이러한 윤리적인 문제점들과 관련하여 현재 미국의 경우에는 정부가 HIPAA (Health Insurance Portability and Accountability Act) Privacy Rule을 통하여 유전정보를 포함한 환자의 의학 정보에 대하여 환자의 치료와 관련하여 꼭 필요한 경우가 아닌 경우에는 그 이용을 접근하는 규제를 실시하고 있으며, 적절하게 권한을 부여받은 범죄수사나 임상시험심사위원회가 관리하는 연구 등에 대해서는 예외적으로 다루고 있다⁶¹⁾. 또한 인간유전체 프로젝트가 시작이 되면서 1990년대에 미국 국립보건원 산하의 국립인간유전체연구소를 중심으로 유전 정보

의 공정한 이용과 개인정보의 보호 및 이러한 유전정보들을 임상적 상황에 안전하고 효율적으로 활용하고 이와 관련된 연구나 관련 전문인력 및 대중 교육에 있어서 발생하는 여러 윤리적인 문제들을 연구하고 이를 후원하기 위하여 윤리적, 법적, 사회적 함의에 대해 연구하는 프로그램 (Ethical, Legal and Social Implications (ELSI) Program)을 운영하고 있다⁶²⁾.

결론 및 항암제 약물유전체학의 미래

최근 인간유전체 지도가 완성되고 약물유전체학적 기법을 이용한 연구가 활성화되면서, 부작용은 줄이고 치료효과는 더욱 증가시킨 새로운 항암제의 개발과 함께 항암제의 약물요법에 있어서 환자 개인의 유전적 특성 등을 미리 파악하여 항암제의 치료효과를 증진시키고 이들의 독성이나 부작용을 줄일 수 있는 종전보다 더욱 우수하고 합리적인 항암치료의 실현에 많은 진전이 있었다. 지금까지는 주로 항암제의 반응에 영향을 미치는 대사효소나 수송단백 및 표적 등의 단일 유전자의 변이가 미치는 효과에 대하여 우수한 결과가 많이 발표되었으나 앞으로는 polygenic 모형⁶³⁾이나 전체 유전체를 대상으로 하는 연구에 많은 관심이 기울여질 것으로 보인다. 그 이유는 대부분의 약물의 최종적인 효과는 약물의 약동학과 약력학에 관여하는 여러 가지 유전자 산물들의 상호작용의 결과로 결정되기 때문이다. 따라서 생식세포 또는 체세포나 암조직 또는 정상조직을 대상으로 Microarray 분석연구나 약물단백체학적 기법 등을 활용하여 항암제의 치료에 반응이 떨어질 수 있는 환자들을 미리 알아낼 수 있거나, 항암 화학요법에 따른 환자의 예후를 미리 예측하거나, 과거에는 잘 인식하지 못하였던 항암제의 내성과 관련한 유전 인자를 새롭게 발견한다든지, 또는 우수한 항암신약 개발을 위한 새로운 표적의 발견이 이루어지고 있다. 항암제의 치료효과나

부작용의 발생에 있어서 유전적인 요인이외에도 종양의 조직병리학이나 암의 단계 또는 환자의 성별이나 나이 등등의 비유전적인 요인도 밀접히 관여하고 있으므로 이러한 양자간의 정보를 잘 결합하여 보다 합리적이고 적절한 항암치료를 도출하는 것도 미래의 항암제 약물유전체학 분야의 한 과제이다. 개별적인 단일염기다형성이나 여타 유전적 다형성이나 유전체를 이용한 연구를 통하여 얻어진 후보 유전자들이 실제 임상치료 현장에서 보다 더 정확한 예측력을 발휘하기 위해서는 항암치료에 있어서 이들의 독성에 따른 위험도나 임상적인 이득에 대하여 더 타당하고 신뢰할 수 있는 정량적인 연구와 자료가 뒷받침되어야 한다. 이러한 측면에서 앞으로는 약물유전체학적 연구가 통계적으로 충분한 수의 환자를 대상으로 임상적인 최종 효과를 평가 변수로 하는 실제 전향적인 임상시험에 반드시 포함이 되어 실시가 되어야 할 것이다^{10,41)}. 또한 항암제의 치료효과 또는 항암제 감수성(chemosensitivity)이나 항암제 내성(chemoresistance)을 평가하기 위하여 전향적인 연구이외에도 환자의 혈액이나 구강 점막세포를 채집하거나 동결조직 또는 파라핀 포매 조직을⁷⁰⁾ 대상으로 유전형이나 표현형을 검사하여 이를 항암치료의 임상적 효과나 내성과의 상관성을 밝히는 후향적인 연구도 많은 기여를 할 수 있다.

이밖에도 약물유전체학은 새로운 표적을 발견해 내거나 유전적 특성 등을 고려하여 적합한 환자군을 미리 식별하여 더 저렴한 비용으로 더욱 신속하게 임상시험을 진행시킴으로써 우수한 항암신약개발을 왕성하게 촉진시킬 것으로 예상된다. 또한 약물유전체학분야 연구의 활성화와 함께 필연적으로 수반되는 여러 가지 윤리적인 문제들에 대하여 보다 능동적인 접근과 해결이 요망되며, 더욱 폭증해가는 약물유전체학적 지식의 홍수 속에도 암환자 개개인의 특성을 고려한 항암제의 개별화된 적정약물요법이나 맞춤형법을 실현시키기 위해서도 학부

및 학부이후과정과 평생의학교육과정에서 보건의료인력에 대한 교육을 더욱 강화해 나가야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. Petros WP, Evans WE. *Pharmacogenomics in cancer therapy: is host genome variability important?* Trends Pharmacol Sci 2004;25(9):457-64
2. Di Paolo A, Danesi R, Del Tacca M. *Pharmacogenetics of neoplastic diseases: new trends.* Pharmacol Res 2004;49:331-42
3. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. *Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies.* J Am Med Assoc 1998;279:1200-5
4. Watters JW, McLeod HL. *Cancer pharmacogenomics: current and future applications.* Biochim Biophys Acta 2003;1603(2):99-111
5. Weinshilboum R. *Inheritance and drug response.* N Eng J Med 2003;348:529-37
6. Evans WE, McLeod HL. *Pharmacogenomics—drug disposition, drug targets, and side effects.* N Eng J Med 2003;348:538-49
7. Donnelly JG. *Pharmacogenetics in cancer chemotherapy: balancing toxicity and response.* Ther Drug Monit 2004;26(2):231-5
8. Goetz MP, Ames MM, Weinshilbaum RM. *Primer on medical genomics PartXII: pharmacogenomics—General principles with cancer as a model.* Mayo Clin Proc 2004;79:376-84
9. Baker SD, Verweij J, Rowinsky EK, Donehower RC, Schellens JH, Grochow LB, Sparreboom A. *Role of body surface area in dosing of investigational anticancer agents in adults, 1991-2001.* J Natl Cancer Inst. 2002;94(24):1883-1888
10. Evans WE, Relling MV. *Moving towards individualized medicine with pharmacogenomics.* Nature 2004;429:464-8
11. Lennard L. *The clinical pharmacology of 6-*

- mercaptopurine. Eur J Clin Pharmacol* 1992; 43:329-39
12. Weinshilbaum RM. *Thiopurine pharmacogenetics: clinical and molecular studies of thiopurine methyltransferase. Drug Metab Dispos* 2001;29:601-5
13. McLeod HL, Krynetski EY, Relling MV, Evans WE. *Genetic polymorphism of thiopurine methyltransferase and its clinical relevance for childhood acute lymphoblastic leukemia. Leukemia* 2000;14:567-72
14. Weinshilbaum RM, Sladek SL. *Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. Am J Hum Genet* 1980; 32:61-662
15. McLeod HL, Relling MV, Liu Q, Pui CH, Evans WE. *Polymorphic thiopurine methyltransferase in erythrocytes is indicative of activity in leukemic blasts from children with acute lymphoblastic leukemia. Blood* 1995;85:1897-902
16. Yates CR, Krynetski EY, Loennechen T, Fessing MY, Tai HL, Pui CH, Relling MV, Evans WE. *Molecular diagnosis of thiopurine S-methyltransferase deficiency: genetic basis for azathiopurine and mercaptopurine intolerance. Ann Int Med* 1997;126:608-614
17. Hon YY, Fessing MY, Pui CH, Relling MV, Krynetski EY, Evans WE. *Polymorphisms of the thiopurine S-methyltransferase gene in African-Americans. Hum Mol Genet* 1999;8: 37-376
18. Evans WE, Horner M, Chu YQ, Kalwinski D, Roberts WM. *Altered mercaptopurine metabolism, toxic effects, and dosage requirement in a thiopurine methyltransferase-deficient child with acute lymphocytic leukemia. J Pediatr* 1991;119:985-9
19. Relling MV, Hancock ML, Rivera GK, Sandlund JT, Ribeiro RC, Krynetski EY, Pui CH, Evans WE. *Mercaptopurine therapy intolerance and heterozygosity at the thiopurine S-methyltransferase gene locus. J Natl Cancer Inst* 1999;91:2001-8
20. Mattison LK, Soong R, Diasio RB. *Implications of dihydropyrimidine dehydrogenase on 5-fluorouracil pharmacogenetics and pharmacogenomics. Pharmacogenomics* 2002;3: 485-92
21. Etienne MC, Lagrange JL, Dassonville O, Fleming R, Thyss A, Renee N, Schneider M, Demard F, Milano G. *Population study of dihydropyrimidine dehydrogenase in cancer patients. J Clin Oncol* 1994;12:2248-53
22. Van Kuilenburg AB, Muller EW, Haasjes J, Meinsma R, Zoetekouw L, Waterham HR, Baas F, Richel DJ, van Gennip AH. *Lethal outcome of a patient with a complete dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency after administration of 5-fluorouracil: frequency of the common IVS14+1G>A mutation causing DPD deficiency. Clin Cancer Res* 2001;7:1149-53
23. McLeod HL, Collie-Duguid ES, Vreken P, Johnson MR, Wei X, Sapone A, Diasio RB, Fernandez-Salguero P, van Kuilenburg AB, van Gennip AH, Gonzalez FJ. *Nomenclature for human DPYD alleles. Pharmacogenetics* 1998;8:45-459
24. Wei X, McLeod HL, McMurrough J, Gonzalez FJ, Fernandez-Salguero P. *Molecular basis of the human dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency and 5-fluorouracil toxicity. J Clin Invest* 1996;98:610-5
25. Collie-Duguid ES, Etienne MC, Milano G, McLeod HL. *Known variant DPYD alleles do not explain DPD deficiency in cancer patients. Pharmacogenetics* 2000;10:217-23
26. Ezzeldin H, Johnson MR, Okamoto Y, Diasio R. *Denaturing high performance liquid chromatography analysis of DPYD gene in patients with lethal 5-fluorouracil toxicity. Clin Cancer Res* 2003;9:3021-8
27. Rougier P, Mitry E. *Review of the role of*

- CPT-11 in the treatment of colorectal cancer. Clin Colorectal Cancer* 2001;1:87-94
28. Chabot GG. *Clinical pharmacokinetics of irinotecan. Clin Pharmacokinet* 1997;33:245-259
 29. Ando Y, Saka H, Ando M, Sawa T, Muro K, Ueoka H, Yokoyama A, Saitoh S, Shimokata K, Hasegawa Y. *Polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase gene and irinotecan toxicity: a pharmacogenetic analysis. Cancer Res* 2000;60:6921-6
 30. Iyer L, Hall D, Das S, Mortell MA, Ramirez J, Kim S, DiRienzo A, Ratain MJ. *Phenotype-genotype correlation of in vitro SN-38 (active metabolite of irinotecan) and bilirubin glucuronidation in human liver tissue with UGT1A1 promoter polymorphism. Clin Pharmacol Ther* 1999;65:576-82
 31. Fisher MB, Vandenbranden M, Findlay K, Burchell B, Thummel KE, Hall SD, Wrighton SA. *Tissue distribution and interindividual variation in human UDP-glucuronosyltransferase activity: relationship between UGT1A1 promoter genotype and variability in a liver bank. Pharmacogenetics* 2000;10:727-39
 32. Zhang K, Mack P, Wong KP. *Glutathione-related mechanisms in cellular resistance to anticancer drugs. Int J Oncol* 1998;12:871-82
 33. Board PG, Baker RT, Chelvanayagam G, Jermini LS. *Zeta, a novel class of glutathione transferases in a range of species from plants to humans. Biochem J* 1997;328:929-35
 34. Stoehlmacher J, Park DJ, Zhang W, Groshen S, Tsao-Wei DD, Yu MC, Lenz HJ. *Association between glutathione S-transferase P1, T1, and M1 genetic polymorphism and survival of patients with metastatic colorectal cancer. J Natl Cancer Inst* 2002;94:936-42
 35. Ambrosone CB, Sweeney C, Coles BF, Thompson PA, McClure GY, Korourian S, Fares MY, Stone A, Kadlubar FF, Hutchins L. *Polymorphisms in glutathione S-transferases (GSTM1 and GSTT1) and survival after treatment for breast cancer. Cancer Res* 2001;61:7130-5
 36. Davies SM, Robison LL, Buckley JD, Tjoa T, Woods WG, Radloff GA, Ross JA, Perentesis J. *Glutathione S-transferase polymorphisms and outcome of chemotherapy in childhood acute myeloid leukemia. J Clin Oncol* 2001;19:1279-1287
 37. Osborne CK. *Tamoxifen in the treatment of breast cancer. N Engl J Med* 1998;339:1609-18
 38. Katzenellenbogen BS, Norman MJ, Eckert RL, Peltz SW, Mangel WF. *Bioactivities, estrogen receptor interactions, and plasminogen activator-inducing activities of tamoxifen and hydroxy-tamoxifen isomers in MCF-7 human breast cancer cells. Cancer Res* 1984;44:112-9
 39. Stearns V, Johnson MD, Rae JM, Morocho A, Novielli A, Bhargava P, Hayes DF, Desta Z, Flockhart DA. *Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen and the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine. J Natl Cancer Inst.* 2003;95(23):1758-64
 40. Desta Z, Ward BA, Soukhova NV, Flockhart DA. *Comprehensive evaluation of tamoxifen sequential biotransformation by the human cytochrome P450 system in vitro: prominent roles for CYP3A and CYP2D6. J Pharmacol Exp Ther.* 2004;310(3):1062-75
 41. Stearns V, Davidson NE, Flockhart DA. *Pharmacogenetics in the treatment of breast cancer. Pharmacogenomics J* 2004;4(3):143-53
 42. Nishiyama T, Ogura K, Nakano H, Ohnuma T, Kaku T, Hiratsuka A, Muro K, Watabe T. *Reverse geometrical selectivity in glucuronidation and sulfation of cis- and trans-4-hydroxytamoxifens by human liver UDP-glucuronosyltransferases and sulfotransferases. Biochem Pharmacol* 2002;63(10):1817-30
 43. Nowell S, Sweeney C, Winters M, Stone A, Lang NP, Hutchins LF, Kadlubar FF, Ambro-

- sone CB. Association between sulfotransferase 1A1 genotype and survival of breast cancer patients receiving tamoxifen therapy. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(21):1635-40
44. Leonard GD, Fojo T, Bates SE. The role of ABC transporters in clinical practice. *Oncologist* 2003;8(5):411-24
45. Marzolini C, Paus E, Buclin T, Kim RB. Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): recent advances and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75(1):13-33
46. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmoller J, John A, Cascorbi I, Gerloff T, Roots I, Eichelbaum M, Brinkmann U. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97(7):3473-8
47. Nakamura T, Sakaeda T, Horinouchi M, Tamura T, Aoyama N, Shirakawa T, Matsuo M, Kasuga M, Okumura K. Effect of the mutation (C3435T) at exon 26 of the MDR1 gene on expression level of MDR1 messenger ribonucleic acid in duodenal enterocytes of healthy Japanese subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71(4):297-303
48. Kim RB, Leake BF, Choo EF, Dresser GK, Kubba SV, Schwarz UI, Taylor A, Xie HG, McKinsey J, Zhou S, Lan LB, Schuetz JD, Schuetz EG, Wilkinson GR. Identification of functionally variant MDR1 alleles among European Americans and African Americans. *Clin Pharmacol Ther* 2001;70(2):189-99
49. Drescher S, Schaeffeler E, Hitzl M, Hofmann U, Schwab M, Brinkmann U, Eichelbaum M, Fromm MF. MDR1 gene polymorphisms and disposition of the P-glycoprotein substrate fexofenadine. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53(5):526-34
50. Lage H, Dietel M. Effect of the breast-cancer resistance protein on atypical multidrug resistance. *Lancet Oncol* 2000;1:169-75
51. Borst P, Evers R, Kool M, Wijnholds J. A family of drug transporters: the multidrug resistance-associated proteins. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(16):1295-302
52. Yoh K, Ishii G, Yokose T, Minegishi Y, Tsuta K, Goto K, Nishiwaki Y, Kodama T, Suga M, Ochiai A. Breast cancer resistance protein impacts clinical outcome in platinum-based chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10(5):1691-7
53. van Triest B, Pinedo HM, Blaauwgeers JL, van Diest PJ, Schoenmakers PS, Voorn DA, Smid K, Hoekman K, Hoitsma HF, Peters GJ. Prognostic role of thymidylate synthase, thymidine phosphorylase/platelet-derived endothelial cell growth factor, and proliferation markers in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2000;6(3):1063-1072
54. Kawakami K, Omura K, Kanehira E, Watanabe Y. Polymorphic tandem repeats in the thymidylate synthase gene is associated with its protein expression in human gastrointestinal cancers. *Anticancer Res* 1999;19(4B):3249-52
55. Villafranca E, Okruzhnov Y, Dominguez MA, Garcia-Foncillas J, Azinovic I, Martinez E, Illarramendi JJ, Arias F, Martinez Monge R, Salgado E, Angeletti S, Brugarolas A. Polymorphisms of the repeated sequences in the enhancer region of the thymidylate synthase gene promoter may predict downstaging after preoperative chemoradiation in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(6):1779-86
56. Kawakami K, Watanabe G. Identification and functional analysis of single nucleotide polymorphism in the tandem repeat sequence of thymidylate synthase gene *Cancer Res* 2003;63(18):6004-7
57. Saikawa Y, Knight CB, Saikawa T, Page ST, Chabner BA, Elwood PC. Decreased expression of the human folate receptor mediates

- transport-defective methotrexate resistance in KB cells. J Biol Chem* 1993;268(7):5293-5301
58. Goto Y, Yue L, Yokoi A, Nishimura R, Uehara T, Koizumi S, Saikawa Y. *A novel single-nucleotide polymorphism in the 3'-untranslated region of the human dihydrofolate reductase gene with enhanced expression. Clin Cancer Res* 2001;7(7):1952-1956
 59. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, Boers GJ, den Heijer M, Kluijtmans LA, van den Heuvel LP, et al. *A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. Nat Genet* 1995;10(1):111-3
 60. Ulrich CM, Yasui Y, Storb R, Schubert MM, Wagner JL, Bigler J, Ariail KS, Keener CL, Li S, Liu H, Farin FM, Potter JD. *Pharmacogenetics of methotrexate: toxicity among marrow transplantation patients varies with the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism. Blood* 2001;98(1):231-234
 61. Omenn GS, Motulsky AG. *Integration of pharmacogenomics into medical practice. In: Rothstein MA. Pharmacogenomics: social, ethical, and clinical dimensions. Wiley-Liss, Inc, p.137-161, 2003*
 62. Holleman A, Cheok MH, den Boer ML, Yang W, Veerman AJ, Kazemier KM, Pei D, Cheng C, Pui CH, Relling MV, Janka-Schaub GE, Pieters R, Evans WE. *Gene-expression patterns differ in drug-resistant acute lymphoblastic leukemia cells and response to treatment. N Engl J Med.* 2004;351(6):533-42
 63. Dracopoli NC. *Pharmacogenomic applications in clinical drug development. Cancer Chemother Pharmacol* 2003;52(Suppl 1):S57-S60
 64. Ross JS. *The Future is Now: Oncology Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Reach the Bedside. Abstract of The 18th Aspen cancer conference: mechanisms of toxicity, cancer prevention and cancer therapy 2003*
 65. Nuffield council on bioethics. *pharmacogenetics/latestnews.asp.* 2003 Sep:1-132
 66. Young-Chai Lim. *Current undergraduate education of clinical pharmacology in Korea. Proceeding of annual academic meeting for Kor Assoc Clin Pharmacol Ther* 2004;24-25 (Korean)
 67. Breckenridge A, Lindpaintner K, Lipton P, McLeod H, Rothstein M, Wallace H. *Pharmacogenetics: ethical problems and solutions. Nature Rev Gen* 2004;5:676-80
 68. Saijo N, Tmaura T, Yamamoto N, Nishio K. *New strategies for cancer therapy in the 21st century. Cancer Chemother Pharmacol* 2001;48(Suppl 1):S102-S106
 69. [http://www.genome.gov/The Ethical, legal and social implications \(ELSI\) research program](http://www.genome.gov/The%20Ethical,%20legal%20and%20social%20implications%20(ELSI)%20research%20program)
 70. Rae JM, Cordero KE, Scheyfs JO, Lippman ME, Flockhart DA, Johnson MD. *Genotyping for polymorphic drug metabolizing enzymes from paraffin-embedded and immunohistochemically stained tumor samples. Pharmacogenetics* 2003;13(8):501-7
 71. Jin Y, Desta Z, Stearns V, Ward B, Ho H, Lee KH, Skaar T, Storniolo AM, Li L, Araba A, Blanchard R, Nguyen A, Ullmer L, Hayden J, Lemler S, Weinshilboum RM, Rae JM, Hayes DF, Flockhart DA. *CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. J Natl Cancer Inst* 2005;97(1):30-9
 72. Lim YC, Desta Z, Flockhart DA, Skaar TC. *Endoxifen (4-hydroxy-N-desmethyl-tamoxifen) has anti-estrogenic effects in breast cancer cells with potency similar to 4-hydroxy-tamoxifen. Cancer Chemother Pharmacol* 2005 (in press)