

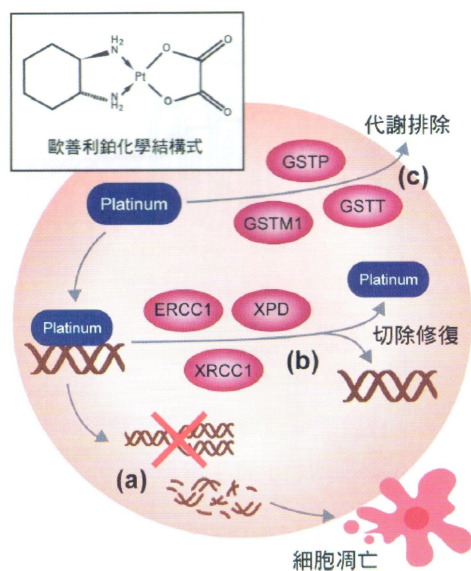
GSTP1, GSTT1, GSTM1*0 基因——相关化疗药物：铂类、阿霉素、表柔比星

谷胱甘肽硫基转移酶（glutathiones Glutathiones S-transferase, GSTs）是一个具有多种功能的 II 相代谢酶家族，其主要功能是催化使某些内源性或外来有害物质增加疏水性的化学反应，使之易于穿越细胞膜，分解后排出体外。在正常细胞内，它是细胞抗损伤、抗癌变的主要解毒系统；而肿瘤细胞则常通过表达 GSTs 来保护自身不受化疗药物的伤害，是引发肿瘤耐药的重要机制之一。

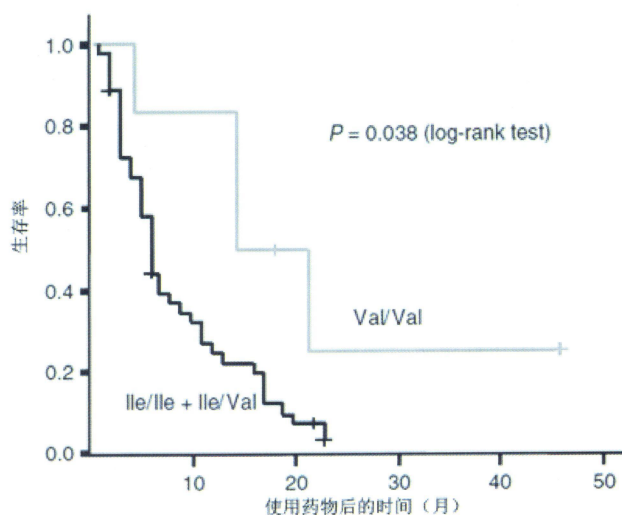
GSTs 在人体肿瘤中活性及数量不一，根据氨基酸顺序的同源性、酶底物的特异性及抗原性，将细胞浆中的 GSTs 分为 GST- α (GSTA)、GST- μ (GSTM)、GST- π (GSTT)、GST- θ (GSTP) 及 GST- σ (GSTM0)5 个亚型，每类又由不同的同工酶组成，如 GSTM1~5, GSTT1, GSTP1 等。细胞质 GSTs 均以二聚体形式存在，其活性部分含有谷胱甘肽结合点和底物结合点。其中同工酶 α 、 μ 、 π 及 θ 在体内含量较丰富。人群中并非每个个体都含有这五种同工酶，不同的 GST 表型是由其基因多态性决定的。已经证明 GST 基因家族中 GSTT1、GSTP1、GSTM1 基因位点有多态性。研究表明 GST 在体内表达水平的高低是决定细胞对一些有毒化学物质的敏感性的关键因素。

目前研究较多的主要是 GSTM1 和 GSTT1 的缺失多态性以及 GSTP1 的一个重要的高发 SNP 区域(A313G, Ile105Val)与癌症疗效的关系。这些基因缺失和多态性导致相应酶无活性或低活性，从而使个体对化疗药的清除率降低，药效时间增长。

GSTM1 基因缺失导致个体不能表达 GSTM1 蛋白，增加患者对化疗药物的敏感性。GSTP1 外显子5的第313位碱基存在 A/G 单核苷酸多态，导致发生 Ile—Val 改变，能够显著降低 GSTP1 的活性，从而使化疗药的清除率降低和药物对肿瘤作用时间的延长；推测预期存活率比较好。



铂类药物的代谢途径及作用机理图



如图一项对胃癌患者进行的研究结果显示：GSTP1 外显子存在单核苷酸多态，导致发生 Ile-Val 改变，能够显著降低 GSTP1 的活性，突变型 Val-Val 患者较野生型患者对化疗药的清除率降低，预期存活率比较好。

参考文献

1. Masood N, Malik FA, Kayani MA. Asian Pac J Cancer Pr
2. Chen YC, et al. Cancer Sci. 2010 Feb;101(2):530-5.
3. Oliveira AL, et al. Genet Mol Res. 2010 Jun 11;9(2):1045-53.
4. McLeod HL, et al. J Clin Oncol. 2010 Jul 10;28(20):3227-33.
5. Li QF, et al. J Korean Med Sci. 2010 Jun;25(6):846-52.