

FARMAKOGENETİK ve KLİNİK ÖNEMİ

Prof. Dr. A. Şükrü AYNACIOĞLU
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı

GİRİŞ ve TANIMLAR

- FARMAKOGENETİK?
- **POLİMORFİZM ve FARMAKOLOJİK AÇIDAN ÖNEMLİ POLİMORFİK YAPILAR?**
- FARMAKOGENETİK ARAŞTIRMALARDAN ÖRNEKLER
- **KLİNİKTE UYGULAMA ALANLARI?**

FARMAKOGENETİK

GENETİK VARYASYONLAR SONUCU

**İL AÇ YANITINDA MEYDANA GELEN
DEĞİŞİKLİKLERİ**

ARAŞTIRIR

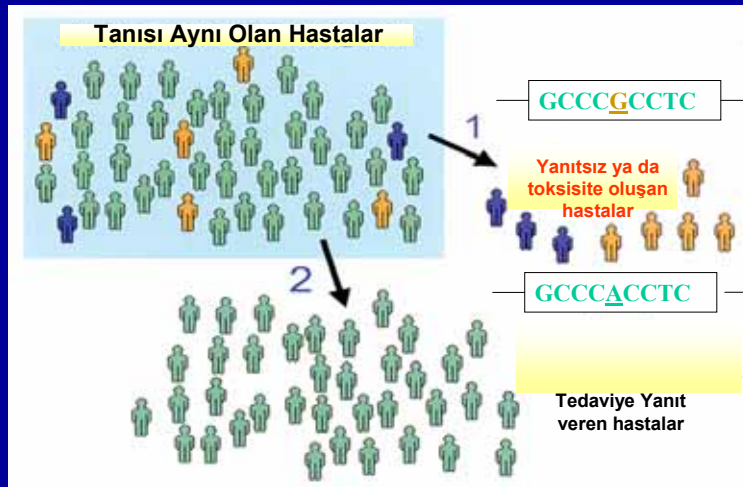
POLİMORFİZM

**Normal Populasyonda
Mutant ya da Varyant Genlerin
%1 veya Daha Fazla Sıklıkta
Var Olması**

İLAÇ YANITINI DEĞİŞTİREBİLEN ÖNEMLİ POLİMORFİK YAPILAR

- **ENZİMLER**
(sitokrom P450 enzimleri, ADE...)
- **RESEPTÖRLER**
(serotoninerjik, dopaminerjik...)
- **TRANSPORT SİSTEMLERİ**
(p- glikoprotein...)

TIPTA FARMAKOGENETİK STRATEJİNİN UYGULANMASI



McLeod and Evans, *Ann Rev of Pharmacol and Toxicol*, 2001: 41,101-121

FARMAKOGENETİĞİN ÖNEMİ

- ✦ Yetersiz ilaç tedavisi
- ✦ **Advers ya da toksik reaksiyonlar**
- ✦ Farmakolojik etkilerin uzaması
- ✦ **Ön- ilaç aktivasyonunun olmaması**
- ✦ İlaç- ilaç etkileşimlerinin artması
- ✦ **Metabolizmanın alternatif yollara kayması**
- ✦ Bazı hastalıklara yatkınlık

İNSANDA POLİMORFİK ENZİM AKTİVİTELERİNİN SAPTANMASI

Genotipleme

DNA



Gen Amplifikasyonu (PCR)



Analiz



Tanı

İLAC METABOLİZE EDEN BAZI POLİMORFİK ENZİMLER

Faz I enzimleri

- *Sitokrom p450 enzimleri*
(CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6...)
- Alkol dehidrogenaz (ADH)
- Dihidropirimidin dehidrogenaz (DPD)

İLAC METABOLİZE EDEN BAZI POLİMORFİK ENZİMLER

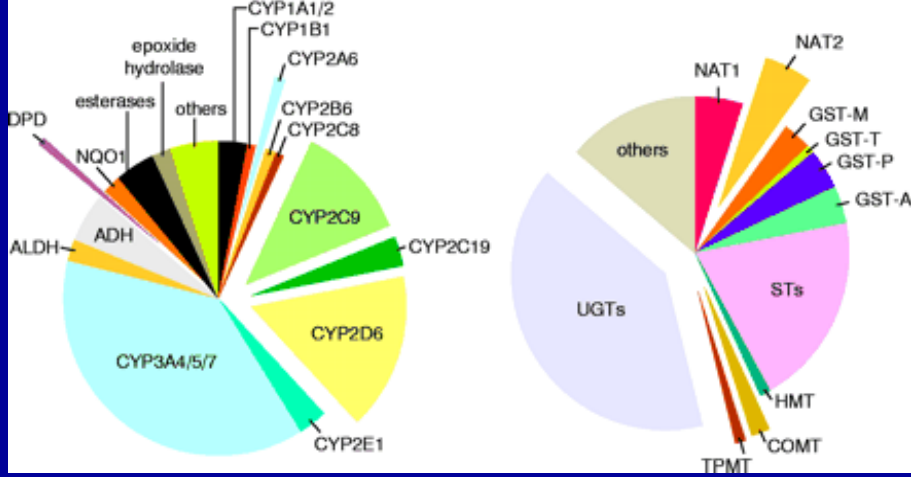
Faz II enzimleri

N-asetiltransferazlar (NAT)
UDP-glukuroniziltransferazlar (UGT)
Glutatyon-S-transferazlar (GST)

İLAC METABOLİZE EDEN BAZI POLİMORFİK ENZİMLER

Faz I Enzimleri

Faz II Enzimleri



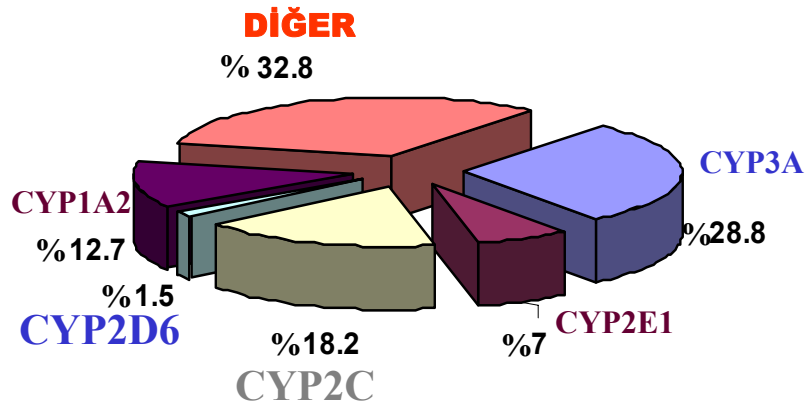
NAT2 ile Metabolize Edilen Bazı İlaçlar

- İsoniazid
- Dapson
- Prokainamid
- Hidralazin
- Sulfonamidler
- Ksenobiyotikler

NAT2 Yavas Metabolizör Fenotip Sıklığı

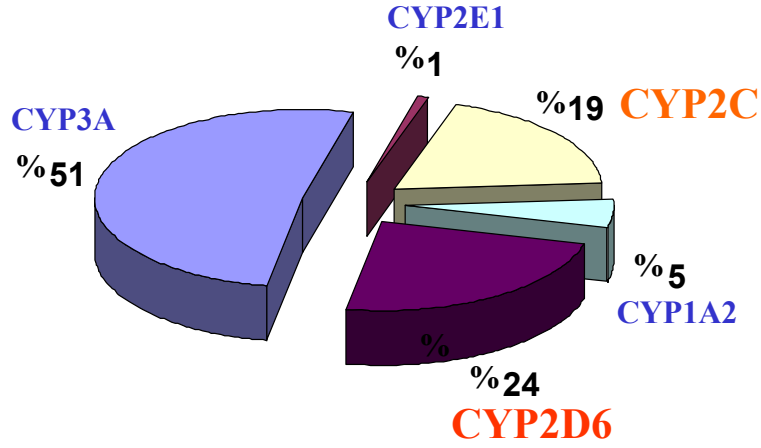
- % 50 Kafkas ırkı
- % 50 Afrikalılar
- % 20 Mısırlılar
- % 15 Çinliler
- % 10 Japonlar

KARACİĞERDE SİTOKROM P450 (CYP) ENZİMLERİNİN DAĞILIMI



Shimada ve diğ. J Pharmacol Exp Ther 1994

SİTOKROM P450 ENZİMLERİNİN İLAÇ METABOLİZMALARINA KATKILARI



Shimada ve diğ. *J Pharmacol Exp Ther* 1994

SİTOKROM P450 ENZİMLERİNİN SUBSTRATLARI

<u>P450 enzimi</u>	<u>Substrat</u>
CYP2C9	NSAİİ, fenitoin, tolbutamid, varfarin, losartan
CYP2C19	Omeprazol, proguanil, diazepam, propranolol, S-mefenitoin, heksobarbital, imipramin
CYP2D6	Antiaritmikler, antihipertansifler, β - blokörler, MAOI, morfin türevleri, antipsikotikler, TAD ve ondansetron, tropisetron, deprenil, perheksilin

CYP2D6 SUBSTRAT ÖRNEKLERİ

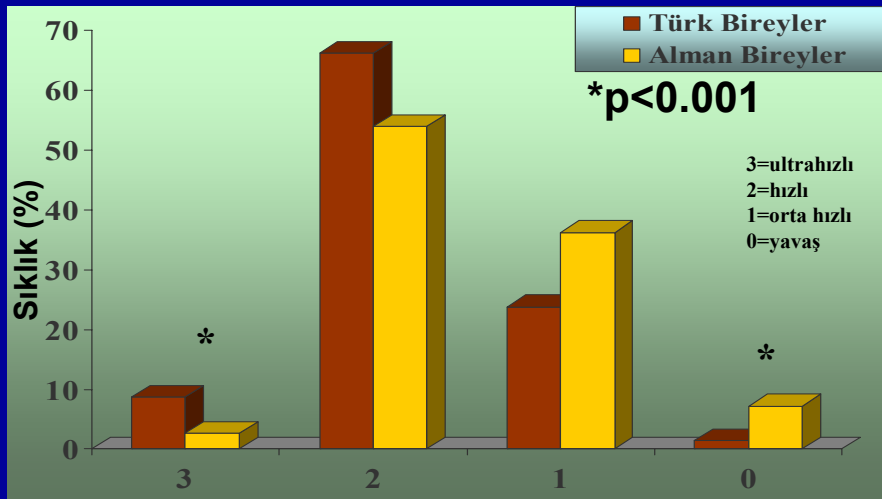
Psikiyatrik ve Nörolojik Hastalıkların Tedavisinde Kullanılanlar

Amitriptilin, klomipramin, klozapin, desipramin, desmetilsitalopram, fluvoksamin, fluoksetin, haloperidol, imipramin, maprotilin, mianserin, nortriptilin, olanzapin, paroksetin, perfenazin, risperidon, tioridazin, tranilsipromin, venlafaksin, züklopentiksol

Kalp-Damar Hastalıklarının Tedavisinde Kullanılanlar

Alprenolol, amiodaron, flekainid, meksiletin, nimodipin, oksprenolol, propranolol, timolol, propafenon

Türk ve Alman Bireylerde Olası CYP2D6 Fenotipleri

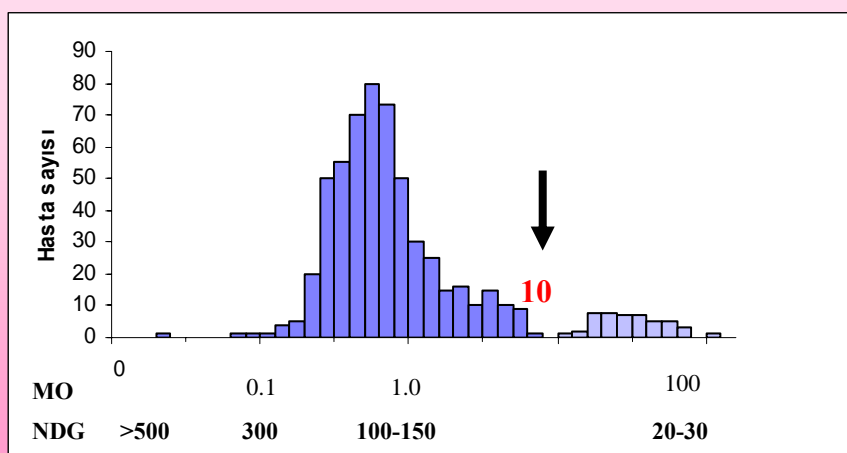


Aynacıoğlu ve diğ. *Clin Pharmacol Ther* 1999,
Sachse ve diğ. *Am J Hum Genet* 1997

FARKLI ETNİK GRUPLARDA POLİMORFİK ENZİMLERİN SIKLIKLARI

Gen	Fenotip	Sıklık	İlaç Sayısı
NAT2	PM	Kafkas %60, Uzak Doğu 10% Türkler %57-60	>15
CYP2C9	PM	Kafkas %2-3, Türkler %3	>60
CYP2C19	PM	Kafkas %4, Uzak Doğu %23 Türkler %1-2	>50
CYP2D6	PM	Kafkas %7, Uzak Doğu %1 Türkler %1-2	>100
	UM	Kafkas %1, Etyopya %20, Türkler %8-10	

CYP2D6 Fenotipleri Farklı Hastalarda Nortriptilin Doz Gereksinimi



Bertilsson ve diğ. *Acta Psychiatr Scand* 1997
Dalén ve diğ. *Clin Pharmacol Ther* 1998

OLGU ÖRNEKLERİ

Humboldt Üniv. Klinik Farmakoloji Enstitüsü

Hasta: Kız (10 yaş)

Tanı: Kardiyomyopati ve SVT

Tedavi: Propafenon

Konsültasyon nedeni:

İlgili klinikte rutin doz şeması uygulaması etkisiz kalmış ve terapötik plazma düzeyine ulaşamamış

<u>Doz</u> mg/gün	<u>Plazma düz.</u> (0,2-1,0)	<u>Kalp hızı</u> (dk.)	<u>SV Ekstra.</u>
3x40	<0,1	100	300/saat
.....
4x150	0,22	100	YOK

GENOTİPLEME

CYP2D6 *1x2/*1 ULTRAHIZLI

OLGU ÖRNEKLERİ

Humboldt Üniv. Klinik Farmakoloji Enstitüsü

Hasta: Erkek (53 yaş)

Tanı: Lidokaine dirençli aritmiler

Tedavi: Ajmalin

Konsültasyon nedeni:

Ajmalin'e bağlı ciddi kardiyodepresyon

Normal: 0,2-0,6 mg/L

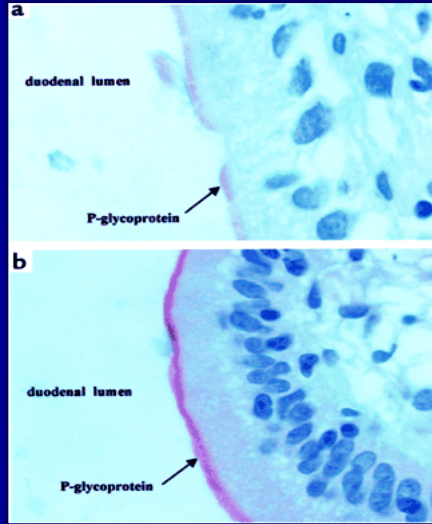
Ajmalin plazma düzeyi: **1,9 mg/L**

GENOTİPLEME

CYP2D6 *4/*4

YAVAŞ METABOLİZÖR

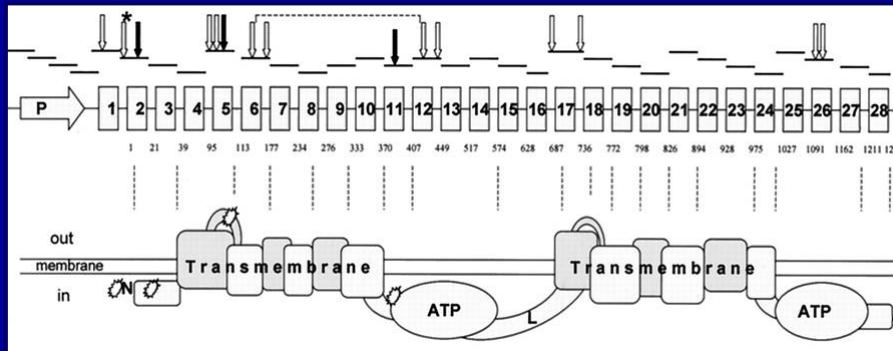
TRANSPORT PROTEİNLERİNDEKİ POLİMORFİZMİN ÖNEMİ



“The role of intestinal
p-glycoprotein
in the interaction of
digoxin and
rifampin”

*Greiner ve diğ,
J.Clin.Invest.,
104: 147-153, 1999*

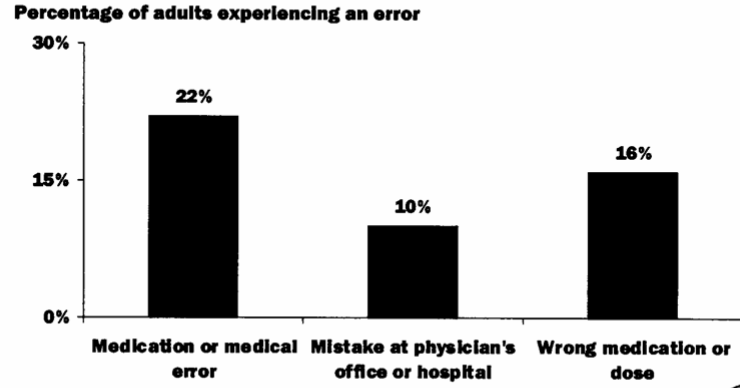
TRANSPORT PROTEİNLERİNDEKİ POLİMORFİZMLER



“Polymorphisms in the human MDR-1 gene”

Hoffmeyer ve diğ., PNAS, 97: 3473-3478, 2000

Chart 3
Over One-Fifth of Adults Reported They or a Family Member Experienced a Medical Error or Prescription Drug Error



Source: The Commonwealth Fund 2001 Health Care Quality Survey



SONUÇLAR

✦ İlaç metabolize eden polimorfik enzimlerde, hedef enzimlerde, transport sistemlerinde ve reseptörlerde gözlenen bireyler arası aktivite ve fonksiyon farklılıkları ilaç tedavi yanıtını önemli oranda değiştirebilmektedir.

SONUÇLAR

✦ Hem ilaç ve diğer kimyasal bileşiklerin metabolizmasından sorumlu enzimlerdeki polimorfizm hem de ilaçların hedefi olan enzim ve reseptörlerdeki polimorfizm, çeşitli hastalıklara yatkınlık konusunda değerli bilgiler sağlamaktadır.

FARMAKOGENETİK

ilaç yanıtı üzerine etkisi olan gen varyasyonlarının tanımlanmasıyla günümüzde halen geçerli olan “one-medicine-fits-all” senaryosunu, DEĞİŞTİRECEKTİR