



Bireysel Farklılığın İlaç Metabolizmasındaki Önemi

Ece Genç & Mahmut Özer
Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji AD

İlaçlar ile tedavi çok eski çağlardan beri yapılmaktadır. Bitkiler, hayvanlar, bakteriler gibi doğal kaynakların yanı sıra kimyasal sentez yolu da ilaç üretiminde kullanılmıştır. Postgenomik süreç ile beraber ilaç geliştirme yepyeni bir boyut kazanmıştır. Biyoinformatik ve bilgisayar destekli kimyanın birlikte kullanılması ile etkililiği yüksek ilaçların geliştirilmesi kolaylaşmıştır. İlaç geliştirmede ne denli yol kat edilirse edilsin, ilaç yanıtının kişisel farklılığı konusu henüz çözülememiştir. 2008 yılında varfarin kullanan bir şirket yöneticisinin ani ölümü önümüzde hala uzun bir yol olduğunu göstermektedir.

Organizmaya giren ilaçların büyük çoğunluğu metabolizmaya (biyotransformasyon) uğramaktadır. Metabolizma faz 1, faz 2 ve faz 3 olmak üzere üç aşama içermektedir. Faz 1 reaksiyonlar daha çok oksidasyon ve redüksiyonları kapsarken faz 2 reaksiyonlar konjugasyonları kapsamaktadır. Faz 3 reaksiyonlarda ise taşıyıcı p-gliko proteinleri aktiftir.

Her üç fazda görev alan enzimleri kodlayan genlerdeki polimorfizmler, ilaç etkililiğini ve istenmeyen etkilerin niteliği ve niceliğini değiştirmektedirler. Faz 1 enzimlerinden olan sitokrom enzimleri, yavaş metabolize edenler, orta hızda metabolize edenler, hızlı metabolize edenler ve çok hızlı metabolize edenler olarak gruplandırılmaktadır.

Polimorfizmlerin çoğu, genlerdeki tek bir nükleotidin bir diğeri ile değişmesi sonucunda oluşmaktadır ve tek nokta polimorfizmi (TNP) (*single nucleotide polymorphisms*-SNP) olarak adlandırılmaktadır. Bu değişim proteinin yapısında bir amino asit değişikliği ile sonuçlanabilir (*nonsynonymous coding SNP*). Bunun dışında yeni bir nükleotidin gene ilave olması, bir nükleotidin genden atılması veya gen içinde tekrarlanması sonucunda da eksprese edilen proteinde değişiklik oluşabilmektedir.

Kişilerdeki enzim aktivitesi değişikliklerini saptamak için fenotipleme veya genotipleme yapılabilir. Fenotipleme için yalnız o enzim tarafından metabolize edilen bir belirteç (referans) ilacın ve metabolitin kan veya idrar düzeyleri tayin edilip, metabolit konsantrasyonunun ilaç konsantrasyonuna oranı bulunur. Bu oranların niceliğine göre kişiler hızlı, çok hızlı ve yavaş metabolize edenler olarak ayrılabilir. Genotiplemede ise kandan DNA izole edilir, polimeraz zincirleme tepkimesi ile DNA çoğaltılır, sekans analizi yapılarak veya DNA'yı özgün bölgelerden kesen enzimler ile kesme işlemi ve ardından da

elektroforez gerçekleştirilerek genotipleme işlemi tamamlanır. Eş zamanlı polimeraz zincirleme tepkimesi (*Real-time polymerase chain reaction-PCR*) de diğer bir genotipleme tekniğidir.

Butirilkolinesterazın toplumdaki genetik farklılığına bağlı olarak süksinilkolin apnesinin uzun sürmesinin ve N-Asetiltransferaz 2 (NAT-2) enzimindeki genetik farklılıktan ötürü izoniazidin nörotoksik etkilerinin artmasının saptanmaları faz 1 ve faz 2 reaksiyonlara bağlı farmakogenetik çalışmaların ilk örnekleri arasında yer almaktadır. Faz 1 enzimleri 57 değişik aktif gen tarafından kodlanmakta ve 17 değişik gruptan oluşmaktadır. CYP1, CYP2 ve CYP3'ler ilaç metabolizmasından sorumlu başlıca faz 1 enzimlerdir. CYP1A2, CYP1B1, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ve CYP3A5 klinik olarak önemli olan ilaçların çoğunu metabolize ederler. CYP2D6'nın CYP enzimleri içindeki oranı %2 oranında ise de ilaçların yaklaşık %30'unun metabolizmasından sorumludur. Kafkas popülasyonunda CYP2D6'nın aktivitesi %5-8'i oranında azalmış durumdadır.

CYP2D6'nin yavaş metabolize edici alellerini taşıyan kişilerin kodeini morfine dönüştürmeleri yetersiz düzeyde olmakta ve morfinin analjezik etkisini yeterli düzeyde görememektedirler. Bu kişiler ayrıca trisiklik antidepressanlar ile tedavide daha düşük dozlara gereksinim duymaktadırlar ve istenmeyen etkilerden daha fazla zarar görmektedirler.

Faz 2 enzimlerinden UGT1A1'i düşük düzeyde eksprese eden bireyler topoizomeras inhibitörü irinotekanın aktif metaboliti SN-38'in konjugasyon tepkimesini gerçekleştiremediklerinden diyare, lökopeni ve nötropeni gibi istenmeyen etkiler açığa çıkabilir.

İlaç metabolizmasının faz 3 reaksiyonları da genetik farklılığa bağlı değişkenlik göstermektedir. ATP-bağlayıcı kaset (*ATP Binding Cassette*-ABC) geninden eksprese edilen ilaç atıcı proteinler faz 3'te görev alan başlıca etkin proteinlerdir. Bu proteinlerin tümör hücrelerinden başka barsaklarda, beyinde, karaciğerde, plasentada ve böbreklerde de varlıkları gösterilmiştir. MDR-1 genindeki C3435T polimorfizmi, bu değişiklik için homozigot olan kişilerde, tedavi indeksi dar olan digoksinin tek doz uygulanmasından sonraki plazma düzeyinin bu genetik farklılığı taşımayanlara göre 4 kat artmasına neden olmaktadır.



İlaç geliştirirken üzerinde en titizlikle durulması gereken konu farmakokinetik parametreler olmalıdır. Çünkü ilaç geliştirilirken karşılaşılan en büyük engel bu parametrelerdir. Geliştirilen ilaçlar %37 oranında emilim, dağılım, biyotransformasyon ve eliminasyon safhalarında başarısızlığa uğramaktadırlar. Biyoyararlanımı yapılmadan herhangi bir ilacın etki oluşturması söz konusu olamaz.

Son yıllarda hem farmakokinetik hem de farmakodinamik etkilerden sorumlu moleküllerdeki genetik polimorfizme bağlı farklılıkların ilaç yanıtını değiştirdiği anlaşılmıştır. Trombotik hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde kullanılan oral antikoagülan varfarinin dozunun ayarlanmasında güçlükler yaşanmaktadır. Bilindiği gibi varfarin CYP2C9 enzimi ile metabolize olmakta, ayrıca indirgenmiş K-vitamininin yerine konmasına engel olup pıhtılaşma zincirini kırmaktadır. Varfarin dozunun kolayca düzenlenememesinden CYP2C9 ve vitamin K epoksit redüktaz (VKORC1) genlerindeki polimorfizmlerin sorumlu olduğu ileri sürülmüştür. Her iki gendeki polimorfizmler dikkate alınıp doz düzenlendiğinde tedavi başarısı artmaktadır.

İlaç metabolizmasındaki bireysel farklılıklar saptandığında bir önceki örnekte söz edildiği gibi başarı şansı artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (*Food and Drug Administration-FDA*) CYP450 genindeki polimorfizmleri tanımlayıcı bir cihazın (AmpliChip) kullanımını teşvik

etmektedir. Yine aynı kurum bazı ilaçlar için farmakogenetik testler yapılmasını da önermektedir.

Yakın gelecekte akılcı yöntemler ile uygun ilaçların uygun dozlarda seçilip hastalara uygulanması için farmakogenetik çalışmaların hız kazanmasını ve bireye özgü tedavilerin yaşama geçirilmesini diliyoruz.

Kaynaklar:

1. <http://www.dailymail.co.uk/news/article-1031124/Company-director-dies-brain-haemorrhage-heading-football.html> (Son erişim tarihi: 18.03.2010)
2. Gaedigk A, Bradford LD, Marcucci KA, Leeder JS. Unique CYP2D6 activity distribution and genotype-phenotype discordance in black Americans. *Clin Pharmacol Ther.* 2002 Jul; 72(1):76-89.
3. Sindrup SH and Brosen K. The pharmacogenetics of codeine hypoaesthesia. *Pharmacogenetics.* 1995; 5(6):535-46.
4. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong ML, Licinio J, Roots I, Brockmöller J. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry.* 2004 May; 9(5):442-73.
5. Iyer L and Ratain MJ. Pharmacogenetics and cancer chemotherapy. *Eur J Cancer.* 1998; 34(10):1493-1499.
6. Staud F, Ceckova M, Micuda S, Pavek P. Expression and function of p-glycoprotein in normal tissues: effect on pharmacokinetics. *Methods Mol Biol.* 2010; 596:199-222.
7. Meyer UA. Pharmacogenetics-Clinical Viewpoints. In: *Pharmacogenomics* (W. Kalow et al., eds.) pp. 135-150, Marcel Dekker, Inc., New York, Basel, 2001.
8. Kennedy T. Managing the drug discovery/development interface. *Drug Discovery Today* 1997;2(10):436-444.
9. Rieder MJ et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *NEJM.* 2005; 352(22):2285-2293.