

CYP1 AİLESİ

CYP 1A- (15. Kromozomda bulunur)

Bu CYP ailesi özellikle Polisiklik aromatik hidrokarbonları (PAH) mutajenik ve karsinojenik metabolitlerine dönüştürmede rol oynamaktadırlar.

CYP1A1-Karaciğer dışındaki organlarda. Örn. Akciğer, meme bulunur.

Substratları – Özellikle Benzo(a) piren gibi PAH'lar.

CYP1A1 Polimorfiktir. Polimorfik formları SNP ile Tek Nükleotid Polimorfizmi (TNP). Baz değişimi sonucu amino asit açısından farklılık gösterir. Bu değişiklikler enzimin daha kolay inüklelenmesine neden olur. Dolayısıyla bu mutant genlere sahip bireylerde PAH'lar daha çabuk karsinojenik metabolitlerine dönüşerek kanser riskini arttırabilirler.

Örn. Sigara içen kişilerde bu mutant genlere sahip olanların akciğer kanserine yakalanma risklerinin artabileceği.

Sarı ırkta (örn. Japonlarda) yüksek (% 10 gibi- homozigot mutantlar). Beyaz ırkta % 0-1 arasında.

CYP1A2- Karaciğerde bulunmaktadır.

Substratları- Çevresel ksenobiotikler- Aromatik aminler, nitrozaminler,
Çeşitli hormonlar-Östrojen katabolizmasında görev alır.
İlaçlar- Amitriptilin, naproksen gibi. (Diğerleri listede yer almaktadır).

Polimorfik: Önemli olan nükleotid değişiklikleri.

CYP1A2*1C- 3860G>A - Enzim aktivitesi azalmaktadır. Japonlarda sıklık % 23 (homozigot mutant)

CYP1A2*1F-163C>A- Yüksek indüklenbilirlik. Beyaz ırkta sıklığı % 10 (Homozigot mutant).

CYP1A2*1K-163C>A – Enzim aktivitesi azalmaktadır.

İspanyollarda %0.5, Sudi Araplarda % 3.6 (Homozigot mutant).

Dolayısıyla bu mutant genleri taşıyanlarda kimyasalların toksisitesi ve ilacın etkinliği değişebilmektedir.

CYP2 AİLESİ

CYP2A6- (19. Kromozomda bulunur)

Karaciğer ve diğer organlarda bulunmaktadır.

Polimorfik- Çok sayıda mutasyon belirlenmiştir. Ancak çok azı fonksiyonel. Genellikle enzimin aktivitesinde azalmaya neden olurlar.

Substratları- Nikotin, Aflatoksin B₁, Nitrozaminler

CYP2B6- (19. Kromozomda bulunur)

Karaciğer ve diğer organlarda bulunmaktadır.

Substratları- İlaçlardan- Siklofosfamid, ifosfamid, metadon (diğerleri için listeye bakınız).

CYP2B6*4A-785A>G. Enzim aktivitesinde artışa neden olmaktadır. Örn. Bupropion için gösterilmiştir. 4-OH metabolitine dönüşümünde artma görülmektedir.

Fonksiyonel diğer polimorfizmler ise enzimin aktivitesinin azalması yönünde belirlenmiştir. Bunlardan

CYP2B6*5 ve *7 ise enzimin aktivitesinin azalması Bayanlarda görülmektedir.

CYP2B6*5 (1459G>T) sıklığı Beyaz ırkta %11- Japonlarda % 1

CYP2B6*7 (516 G>T)sıklığı Beyaz ırkta %3 – Japonlarda % 0.

CYP2B6*6 A,B,C (516 G>T) enzim aktivitesinde azalmaya neden olmaktadır.

Sıklığı da toplumlarda oldukça yüksektir.

Beyazlarda % 26, Japonlarda % 16,

Diğer önemli bir nokta da farklı gen mutasyonunun etkisi kullanılan ilaca göre değişebilmektedir.

Örn. Efavirenz metabolizması önemli oranda azalırken.

Bupropion metabolizması (1.6 kat) artmaktadır.

CYP2B6*16-785A>G; 983T>C; enzim aktivitesinde azalmaya neden olur.

Sıklığı:

Türklerde: % 4

İsveçlilerde: -

Tanzanyalılarda : % 6,9 ‘dur.

Bu CYP için görünen en önemli SNP 516G>T polimorfizmidir.

Bu da substrata göre artan veya azalan enzim aktivitesi kodlamaktadır.

CYP2C- (10. Kromozomda bulunur)

Karaciğer ve diğer organlarda bulunur

CYP2C8

Substratları-İlaçlardan; Paklitaksel (diğerleri listede yer almaktadır).

Örn Antineoplastik bir ilaç olan Paklitaksel CYP2C8 ile inaktif metabolitine dönüşür.

Polimorfik.

CYP2C8* 1-5 alellerinin enzim aktivitesinde azalmaya neden olduğu belirlenmiştir.

Beyaz ırkta sıklıkları % 1-7.5 arasındadır.

CYP2C9

Substratları arasında ilaçlar oldukça çok sayıda; S-varfarin, nonsteroidal antienflamatuarlar oral hipoglisemik ilaçlar (tümünü görmek için listeye bakınız).

Polimorfiktir.

Çok sayıda SNP'ler saptanmıştır. Fonksiyonel olan enzim aktivitesinde azalmaya neden olmaktadır.

Sıklığı Beyaz ırkta % 1-3 arasında. Türklere de bu sıklıkta.

Bir antikoagülan olan Varfarin CYP2C9 ile inaktif 7-hidroksi metabolitine dönüşür.

Enzim aktivitesi yavaş olanlarda dozun iyi ayarlanmış olması gerekir ki hastada aşırı kanamalar oluşmasın.

(INR 1,5-3 ARASI OLMALIDIR)

Bazı ilaçların CYP2C9 ile oluşan metabolitleri toksik etkili olup yan etkilerin oluşmasına neden olabilmektedir.

Örn. Dapson (lepraya karşı kullanılır) 2C9 ile hidroksilamin metabolitine dönüşmekte ve bu da methemoglobine neden olmaktadır. Bu ilacın yıllarca kullanılması yaşam kalitesini baş ağrıları, yorgunluk gibi etkilerle bozmaktadır. Methemoglobinin artması ölüme kadar da gidebilmektedir.

Bu durumda mutant gene sahip olmak toksik maddenin dönüşümü engellenmesi adına yararlı görülebilir. Ancak ilacın TI'si gözönüne alınmalıdır.