

FAZ II Enzimlerine bağlı genetik polimorfizmler - 1

İlaçların, öncelikle yararlı etkileri için kullanılmaktadır. Ancak bazen ilaç kullanımı yan etkiler gösterebilmektedir.

Bazı hastalarda aynı ilaç için beklenen etkisi gözlenirken, bazı hastalarda ise yaşamı tehlikeye atacak kadar yan etki tespit edilmiştir.

İlaç kullanımına bağlı olarak bireyler arasındaki bu etki değişkenliğinin etiyojisi çok sebeplidir. Diyet, çevre, fizyolojik etkiler, cinsiyet, yaş ve sağlık durumu olası etkenler arasında yer almaktadır.

Fakat bireyler arasında var olan **genetik farklılıklar**, ilaç alımı sonucunda oluşan etkiler, ilacın aktivitesi üzerine en büyük etkiye sahiptir.

Toksikokinetik

A **Absorbsiyon**

D **Dağılım**

M **Biyotransformasyon**

E **Atılım-itrah**

Metabolizma sonunda ksenobiyotiklerin yazgısı

- 1. Detoksifikasyon ; ksenobiyotik detoksifiye olabilir.**
- 2. Biyoaktivasyon ; toksik veya terapötik aktif ürünler oluşabilir. Toksik bir ürün oluşmuş ise bu olaya toksifikasyon da denebilir. Bu da bir çeşit biyoaktivasyondur. (örn: kodein vücutta morfine dönüşür)**
- 3. Ana madde ile eşit etkinlikte metabolitler oluşabilir. (örn: trisiklik antidepresanlar , imipramin gibi ; önce antidepresan sonrası alkol alımı ile etkinin uzaması)**
- 4. Daha az etkin metabolitler oluşabilir ; örneğin ; ASA vücutta hızla hidrolize olup salisilik aside dönüşür. ASA'e göre daha az etkinliği olan bir üründür.**

Biyotransformasyon;

⊕ **Faz I reaksiyonları**

⊕ **Faz II reaksiyonları olmak üzere iki alt grupta incelenir.**

Faz I Reaksiyonları:

Biyoaktivasyon ve toksifikasyonun en çok rastlandığı reaksiyonlardır. Detoksifikasyon da görülebilir. Faz I reaksiyonları fonksiyonel bir grubu oksidatif reaksiyonlar sonucu substrata ekler,

(N-dealkilasyon/ O-dealkilasyon/ hidroksilasyon/
N-oksidasyon/ S-oksidasyon)

Faz II Reaksiyonları:

Genelde detoksifikasyona yöneliktir.(Ancak nadir de toksifikasyon örnekleri vardır.)

Faz I reaksiyonları 3 ana gruptur ;

- 1. Oksidasyon Reaksiyonları**
- 2. Redüksiyon Reaksiyonları**
- 3. Hidroliz (kopma) Reaksiyonları**

Faz II reaksiyonları

Çoğunlukla konjugasyon reaksiyonlarıdır.

Konjugasyon; bazı endojen maddelerin ya doğrudan ksenobiyotiğin kendisine veya Faz I reaksiyonları sonucu ortaya çıkan herhangi bir metabolite kovalent bağlarla bağlanarak geçirdiği reaksiyonların tümüne konjugasyon, oluşan ürüne de konjugat denir.

Faz II reaksiyonları genellikle daha polar, suda çözünür bileşikler meydana getirir. Bu reaksiyonlar genellikle detoksifikasyona yöneliktir. Alınan ilaçların atılmasında önemli rolleri vardır. (% 100 değil, çoğunlukla)

Faz II reaksiyonları

Faz II reaksiyonları genellikle daha polar, suda çözünen bileşikler meydana getirir. Bu reaksiyonlar genellikle detoksifikasyona yöneliktir. Alınan ilaçların atılmasında önemli rolleri vardır (% 100 değil, çoğunlukla)

Faz II reaksiyonları

- Glukuronik asit konjugasyonu
- Sülfat konjugasyonu
- Asetilasyon
- Metilasyon
- Amino asit konjugasyonu
- Glutation konjugasyonu

Faz II reaksiyonları ve görev alan enzimler

- Glukuronik asit konjugasyonu (UGT)
- Sülfat konjugasyonu (SULT)
- Asetilasyon (NAT)
- Metilasyon (MT)
- Glutatyon konjugasyonu (GST)

Glukuronik asit konjugasyonu

- Alkollerle, fenollerle, karboksilik asitlerle aromatik ve alifatik aminler ve serbest sülfidril gruplarıyla konjugatlar oluşturur.
- Genel olarak, yüksek nükleofilik heteroatomlarla reaksiyona girer (O,N, veya S).

(Kofaktör: UDPGA; Enzim :UGT)

Sulfat konjugasyonu

- Kofaktör: PAPS
- Enzim :Sülfotransferaz

Asetilasyon

- Kofaktör: Asetil Ko A
- Enzim: N-asetiltransferaz (NAT)
- Aromatik aminlerin metabolizmasında majör bir yoldur.

Metilasyon

- Kofaktör: S-adenozilmetiyonin (SAM).
- Enzim : Metiltransferaz
- Ksenobiyotik metabolizmasında minör bir yoldur

Glutasyon Konjugasyonu

- Enzim: Glutasyon-S-transferaz (GST)
- Kofaktör: Glutasyon
- Glutasyon, glisin, sistein ve glutamik asitten oluşan bir tripeptittir.
- GSH ile elektrofilik bileşikler konjugasyona uğrar..

- Biyotransformasyon reaksiyonlarının düzenlenmesinde genetik, çevresel ve fizyolojik faktörler rol oynar.
- Genetik olarak belirlenmiş farklılıklar, ilaçların birlikte kullanımı, çevre ve endüstriyel kimyasallarla etkileşim, hastalık durumu, yaş ve beslenme durumu ilaçların oksidasyon ve konjugasyon reaksiyonlarını etkiler.
- Buna bağlı olarak ilaçların etkileri ve toksisiteleri değişir.

- Genetik faktörlere bağlı olarak gelişebilen toksisite ve
- İlaç metabolizmasında rol alan enzim sistemlerinin yaklaşık yarısının etnik ve bireysel farklılık göstermesi (genetik polimorfizm)

Farmakogenetik çalışmaların önemini arttırmıştır.

- Genetik polimorfizm sonucunda*;
 - İlgili gen ürünlerinde farklılıklar
 - İlacın hedefinde farklılıklar
 - İlaç metabolizmasında farklılıklar

Etkinin Artışı

Etkinin Azalması

Beklenmeyen Etki

***Genetik polimorfizm** : Bir popülasyonda iki ya da daha fazla alternatif fenotipin varlığı polimorfizm olarak tanımlanır.

- Genetik polimorfizm;
 - (i) ilacın dozunun bireye özel ayarlanmasını
 - (ii) kalıtsal hastalıkların belirlenmesini

gerektirir

Bireylerin ilacı metabolize etme kapasitelerindeki farklılıklar

- **Normal Metabolize edenler (EM's) :**
 - ✓ genel gen tipine sahiptirler
 - ✓ standard ilaç dozu
 - ✓ standard ilaç dozuna iyi cevap

- **Yavaş Metabolize edenler (IM's)**
 - ✓ enzim aktivitesinde azalma
 - ✓ standard doz genomik bilginin klinikte ve ilaç geliştirmede kullanılması
 - ✓ dar terapötik indeksi olan ilaçlarda (Coumadin) doz ayarı gerekir

- **Zayıf Metabolize edenler (PM's)**
 - ✓ çok yavaş metabolize eder veya hiç metabolize edemez
 - ✓ ilacın kan düzeyi artar
 - ✓ ciddi ADR (Advers ilaç reaksiyonları – AİR)
 - ✓ ilaç dozu azaltılmalıdır

- **Ultra Hızlı Metabolize edenler (URM's)**
 - ✓ çok hızlı metabolize eder
 - ✓ yarar sağlayamaz
 - ✓ ilaç dozu arttırılmalıdır

Faz II enzimleri

İlaç metabolizmasında:

- NAT
- UGT
- GST
- TPMT
- COMT

enzimlerinin rolleri vardır