

KİMYASAL KARSİNOJENLER VE MUTAJENLERE MARUZİYETTE TOKSİKOGENETİĞİN ÖNEMİ

GENOTOKSİSİTE

Bir kimyasal maddenin genotoksik olması onun elektrofilik özelliği nedeniyle hücrelerdeki DNA ve RNA gibi makro moleküllerin nükleofilik bölgelerine bağlanabilmesi anlamına gelmektedir.

DNA kalıtsal bilgileri taşıyan bir molekül olduğuna göre; Genotoksisite hücrelerin genetik materyalinde ortaya çıkan toksik bir etki olarak tanımlanabilir.

DNA'da oluşabilecek direkt ve endirekt etkilerde göz önüne alınarak daha detaylı bir tanımlama yapılacak olursa:

- Mutasyon indüksiyonu
- Mutajenez ile ilgili olayların gözlenmesi (planlı olmayan DNA sentezi, vb.)
- DNA hasarı (adduct=katım ürünü oluşumu) gibi mutasyona sebep olabilecek olaylar dizisi olarak tanımlanabilir.

MUTASYON

Mutasyon; somatik yada germinal (seks) hücrelerdeki kalıcı kalıtsal değişikliklerdir.

Böylece mutasyon vücut hücrelerinin değişmesine sebep olabilir ve/veya germinal hücrelerle diğer nesillere taşınabilir.

Genotoksik etki	Mutasyon	-
Genotoksik etki	Mutasyon	+

MUTASYON

Araştırmalar, genotoksisite ve kanser arasında anlamlı bir ilişki olduğunu desteklemektedir.

Bu ilişki genotoksisite biyogöstergelerinin (biomarker) kanser oluşma tehlikesine karşı insan izleme çalışmalarında bir indikatör olarak kullanılmasının temelini oluşturmaktadır.

Genotoksisite-karsinogenezis ilişkisi

International Agency for Research on Cancer (IARC) çalışmalar sonucu elde edilen verilere göre kimyasalları karsinogenik etkilerine göre sınıflandırmıştır.

TOKSİKOGENOMİK

Toksikogenomik

Çevresel kimyasallar ve ilaçlara karşı organizmanın verdiği cevap genotipe göre değişebilir. Bazı hastalar ilaçlara iyi cevaplar verirken bazıları fayda görmez hatta bazen yan etkileri bile oluşabilir.

Toksikogenomik

Bireyler çevresel kimyasallara karşı birbirinden farklı reaksiyonlar verebilirler (allerjik reaksiyonlar gibi).

İnsan genomunun tanımlanmış olması ve polimorfizmlerin geniş ölçekte tespit edilmesi kimyasal maddelere karşı gelişen cevabın bireylere göre farklılıklar göstermesinin genetik temellerinin ve sebeplerinin anlaşılmasını sağlamıştır. İşte bu bilimsel çalışma alanı “*Toksikogenomik*” olarak tanımlanır.

İnsan genomunu oluşturan ve yaklaşık 3 milyar baz çiftinden oluşan DNA'nın ancak %0.1'inde bireyler arasında farklı dizilim görülmektedir.

Ancak genomun çok küçük bir bölümüne tekabül eden bu bölgelerin kodladığı bilgiler çok önemli biyolojik farklılıklara sebep olabilir. Buna en önemli örnekler kalıtsal hasarlardır. Daha da önemlisi yakın bir zamana kadar genetik bir hastalık olarak düşünülmeyen obezite, kanser ve kardiyovasküler hastalıklarında genetik bir altyapıya bağlı olarak oluşabileceği anlaşılmıştır.

FARMAKOGENETİK

Farklı ilaç etkinliği

Bireyler ilaçlara farklı tepkiler veririler

Farmakogenetik

Bir bireyin bir ilaçtan fayda görüp görmeyeceğinin, yada beklenmeyen yan etkilerle karşılaşp karşılaşmayacağıının belirlenebilmesi son derece önemlidir.

Bu amaçla Genotip ve ilaç aktiviteleri arasındaki ilişkinin araştırılması büyük önem taşımaktadır. Bu araştırmalar genel olarak “Farmakogenetik” olarak isimlendirilebilir.

TOKSİKOGENETİK

Farmakogenetiğin amacı; bir ilacın oluşturabileceği yan etki veya faydanın ortaya çıkmasında görülen bireysel hassasiyet farkının moleküler genetik düzeyinde aydınlatılmasıdır.

Bu araştırmalar aynı şekilde maruz kalınan kimyasal maddelerin toksik etkilerinin incelenmesinde de kullanılabilir. Bu durumda bu araştırmalar “Toksikogenetik” başlığı altında incelenir.

Farmakogenetik veya Toksikogenetiğin temel amacı kimyasal veya ilaçlara maruziyet sonucu toksik etki oluşabilecek hassas bireyleri saptamak ve korumaktır.

İlaca verilen yanıt neden değişir?

● Genetik varyasyon

Özellikle iki tip genetik mutasyon olayı tüm varyasyon çeşitlerini ortaya çıkarmaktadır:

➤ Bir nükleotidin diğer nükleotidin yerine geçtiği Tek baz mutasyonları
-- Tek nükleotid polimorfizmleri (SNPs)

➤ Bir veya daha fazla nükleotidin eklenmesi veya silinmesi
-- Tandem Tekrar Polimorfizmleri
-- Ekleme/Silme Polimorfizmleri

Polimorfizm: Bir popülasyonda en az %1 sıklıkta görülen bir genetik varyasyondur
Tek nükleotid polimorfizmleri (SNPs)

Tek baz değişimi sözkonusu

SNP DNA dizilimini değiştirebilir

En çok oluşan genetik değişimlerdir (%90-95)

İnsan popülasyonunda çok yaygındır

İki insan arasında yaklaşık her 1250 bazda bir bir SNP gözlenmektedir.

Çoğunun fenotipik bir etkisi yoktur

Venter ve ark. tüm insan SNP'lerinin <%1'inden azının protein fonksiyonunu değiştirdiğini göstermişlerdir (SNP'lerin çoğu kodlama olmayan kısımda gözlenmektedir).

Tandem Tekrar Polimorfizmleri

● Tekrar eden birim sayısına bağlıdır:

➤ "Microsatellit"ler veya Kısa Tandem Tekrarlar (STR)

● Tekrar eden birim: 1-6 (dinükleotid tekrarı: CACACACACACA)

➤ "Minisatellit"ler

● Tekrar eden birim: 14-100

Ekleme/Silme Polimorfizmleri

● Ekleme/Silme (INDEL) polimorfizmleri insan genomuna dağılmış olarak sıklıkla karşılaşılabilecek varyasyonlardır

Bireysel farklılığa bağlı olarak;

➤ Hastaların ancak %20-40'ı ilaçtan efektif olarak fayda görmektedir

➤ İlaç adaylarının %70-80'ı klinik denemelerinde başarısız olmuşlardır

➤ Piyasaya sürülen pek çok ilaç advers yan etkilerinden dolayı toplatılmıştır.

● Bireylerin ilaçlara olan yanıtlarının tahmin edilmesi ve ölçülmesi amacıyla DNA dizilim bilgisinin kullanılması

➤ Kişiselleştirilmiş ilaçlar

➤ Daha hızlı klinik denemeleri

➤ Daha az ilaç yan etkisi

İlaçlara veya kimyasal maddelere karşı farklı cevaplar protein kodlayan gen polimorfizmlerinden kaynaklanır. Bu farklılık yabancı bir kimyasalın farmakokinetik parametrelerini etkileyebilmektedir.

Ör: ksenobiyotik metabolize eden enzimlerde değişiklikler oluşturan polimorfizmler, diazepam, omeprazol ve karbamazepin gibi pek çok ilaca verilen bireysel cevabı etkileyebilirler.

Bir ilacın inaktive edilmesinde yer alan spesifik bir enzimde meydana gelebilecek bir eksiklik, o ilacın klerensinin gecikmesine ve sonuçta yan etkilere sebep olabilecektir. Tersine bir ön-ilacın (pro-drug) aktive edilmesinde görev yapan bir spesifik enzimin eksikliği etkinliğin kaybı ile sonuçlanacaktır.

Metabolizma Farmakogenetiği

İlaç ve diğer kimyasal maddelerin metabolizmaları temel olarak Faz I metabolizma enzimlerinden olan Sitokrom P450 (CYP) ailesi vasıtası ile gerçekleştirilir.

Yapılan araştırmalar CYP genlerinin pek çoğunun polimorfik olduğunu göstermektedir. Bu bulgu tek başına bile bireylerin ksenobiyotiklere neden farklı yanıtlar verdiklerine dair mantıklı bir açıklama sunmaktadır.

CYP2D6 genindeki polimorfizm, ilaç metabolizması üzerindeki etkileri en çok çalışılan konulardan biridir. Bu gen tarafından kodlanan enzime, ilaçların %25'inin metabolizmasında ihtiyaç duyulmaktadır. Bu tahminden yola çıkılırsa, bu enzimin maruz kaldığımız çevresel kimyasal maddelerin de %25'inin metabolizmasından sorumlu olduğu düşünülebilir. CYP2D6 polimorfizmi, pek çok enzim seviyesinde veya aktivitesinde değişikliklere neden olabilmektedir.

Beyaz ırkın %6'sı, CYP2D6 geni için 2 geçersiz allele sahiptir. Bunun sonucu olarak bu kişiler belli ilaçları metabolize edemezler ve sonuçta ilaç kullanımına bağlı olarak istenmeyen etkiler ortaya çıkar. Bu "yavaş metabolize ediciler" fenotipinde inaktif bir protein üretilir. Genin silinmiş olması (geçersiz hale gelmesi) veya gende oluşan bir baz çifti mutasyonu bu olumsuzluğa sebep olabilir.

Yavaş metabolizörlerde artan plazma konsantrasyonlarına bağlı olarak:

- Çocuklarda Fluoxetine'e (Prozac®) bağlı ölümler
- Antipsikotik ilaçların yan etkilerinin görülmesi
- Şiddetli mental hastalıklara sahip bireylerin daha çok yan etki riski altında olması böylece hastanede kalma süreleri artar

CYP2C9 diğer bir örnek olarak verilebilir. CYP2C9 enzimidaki polimorfizm özellikle kişilerin bir antikoagulan olan warfarine verdikleri cevabı etkilemektedir. Cevabın çok farklı olabilmesi warfarinin güvenli ve etkili dozunun belirlenmesini zorlaştırmaktadır.

CYP2C9 Warfarin i metabolize eder. Bu enzimdeki polimorfizm ile yapıya amino asit eklenmekte ve Warfarini metabolize etme kabiliyeti önemli oranda azalır. Bu nedenle bu gibi kişilerin serumunda daha yüksek Warfarin seviyeleri görülmektedir. Bu kişilere daha düşük dozda warfarin verilmesi son derece önemlidir çünkü normal CYP2C9 alleli taşıyan bireylerde tedavi dozu, polimorfik allele sahip bireylerde yan etkiler oluşturur.

Diğerleri

SÜKSİNİL KOLİN HİDROLİZİ

G6P DEHİDROGENAZ

İZONİAZİD

N-ASETİL TRANSFERAZ

Hipoksantin guanin fosforibozil transferaz (HGPRT)

Akatalazia

Paraoksonaz

Glukuronil transferaz

Glutasyon S-transferazlar (GST)