

ETKİN İLAÇ KULLANIMINDA GENETİK FAKTÖRLER

İlaç Kullanımında Bireyler Arasındaki Genetik Farklılığın Mekanizması

Absorbsiyon
Dağılım
Metabolizma
Atılım

İlaç hedefleri
Hastalıkla ilgili
yolaklar

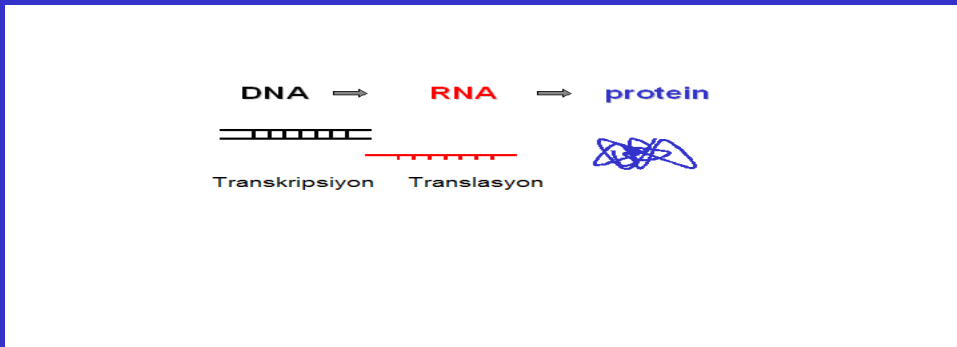
Farmakokinetik + Farmakodinamik → İlaç yanıtı / Yan Etki

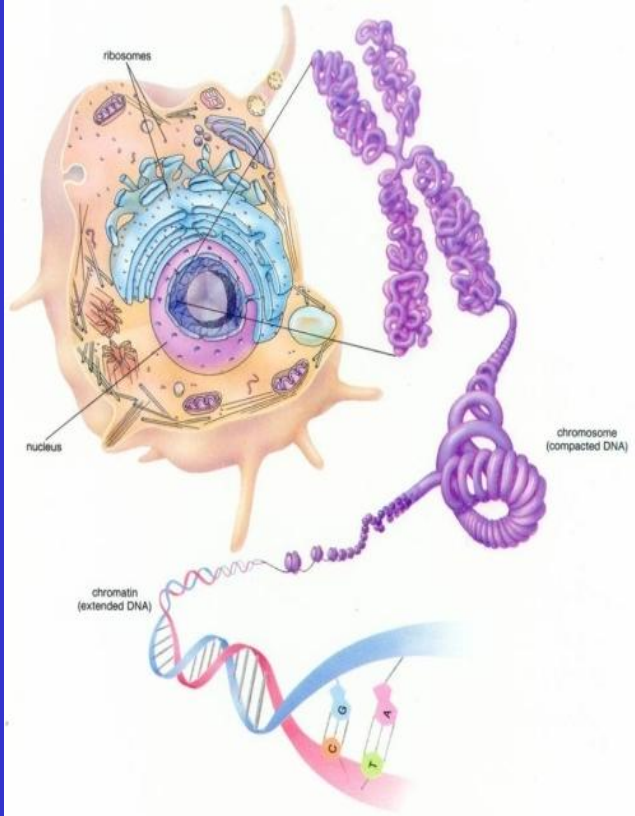
İlaç metabolize
eden enzimler
İlaç taşıyıcıları

Enzimler
Reseptörler
İyon kanalları
Lipoproteinler
Koagülasyon faktörleri

DNA hücre içinde birçok fonksiyonu kontrol eder. Bunu hücre içinde hangi enzimlerin-proteinlerin sentezleneceğini belirleyerek gerçekleştirir.

DNA → RNA → Protein





Genetik materyal hücrede çekirdek içinde yer alır.

Hücrelerimizde 23 çift kromozom bulunur.

Kromozomlar DNA'dan oluşur.

DNA'mız 3 milyar baz çiftinden oluşmuştur.

DNA bazlarını A, C, G, T bazları oluşturur.

Genomumuzdaki gen sayısı 20-25 bin civarındadır.

Protein kodlayan DNA kısmındaki her üçlü baz bir kodonu oluşturur.

Her kodon ribozomda bir aminoasiti kodlar.

Aminoasitlerin birleşmesi ile proteinler oluşur.

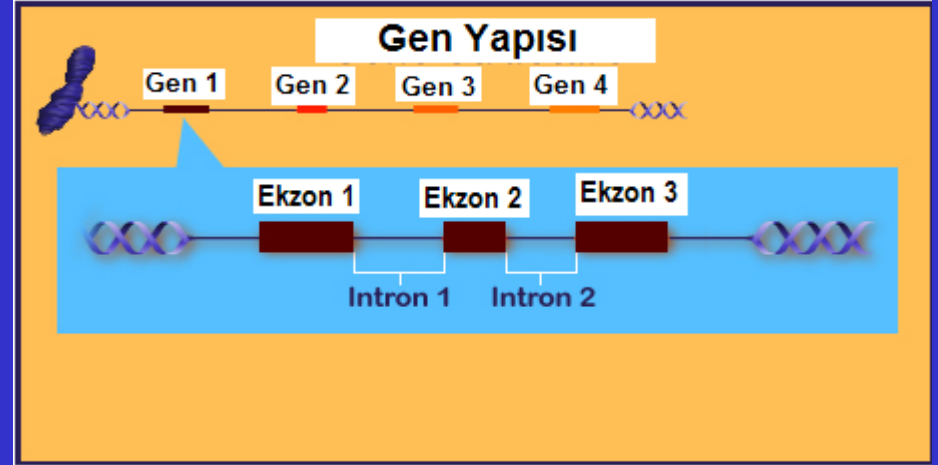
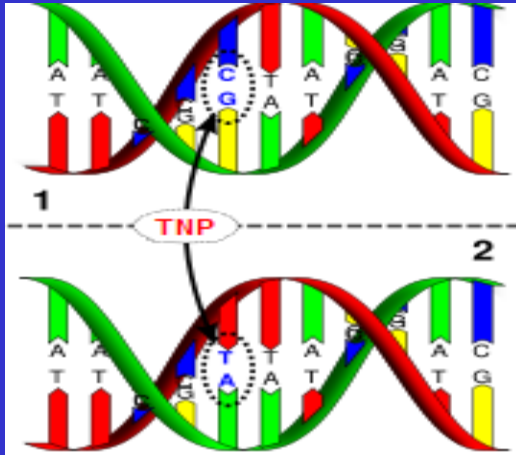
Proteinler ise bizlerin yapıtaşı olup bütün yaşamsal fonksiyonlarımızı yürüten moleküllerdir.

İki bireyin genomundaki farklılıklar:

İki birey genomunda DNA dizilimi % 99.9 oranında aynı olup, fark % 0.1'lik bir bölümdür ve bu kısım bireyler arasındaki genetik değişiklikleri oluşturur. Bu genetik farklılıklar:

- Tek nükleotid polimorfizmler (TNP, Single Nucleotide Polymorphisms-SNPs),
 - Tek baz çifti eklenmesi (insertions),
 - Tek baz çifti eksilmesi (deletions),
 - Büyük eksiklikler,
 - Ardışık tekrarlar (tandem repeats),
 - Gen kopya sayısı değişikliği.

Genomdaki bu değişikliklerin %90'dan fazlasını TNP'ler oluşturmaktadır. TNP'ler DNA bazlarından adenin (A), guanin (G), sitozin (S) ve timinin (T) genomdaki normal dizilimde birbirlerinin yerine geçmesi şeklindeki mutasyonlardır. Düz geçiş (A ↔ G; C ↔ T) veya çapraz geçiş (C/T ↔ A/G) şeklinde olabilirler.



İnsan genomundaki en yaygın DNA farklılığını TNP'ler oluşturur. Bir populasyonda DNA'daki farklılık %1'den daha büyükse bu değişiklik genetik polimorfizm adını alır. TNP'ler,

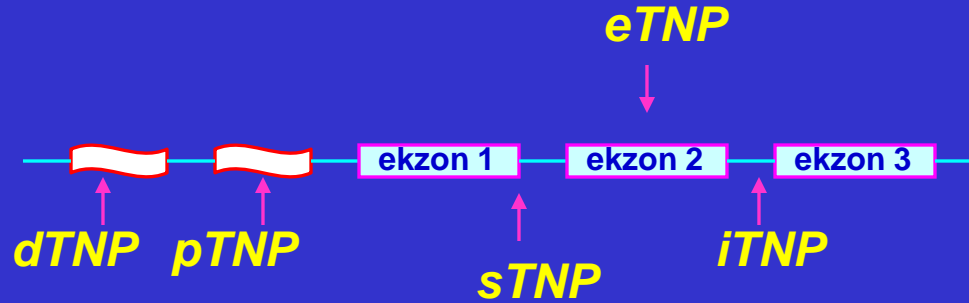
1. Ekzon içinde: sinonim ve non-sinonim (amino asitte bir değişiklik ile sonuçlanır),
2. İntron içinde,
3. Genler arasında,
4. Düzenleyici bölgede

yer alabilir.

Farmakogenetik alanında TNP'lere ait basamaklar:

1. TNP bulunuşu,
2. TNP fonksiyonu,
3. TNP'nin ilaç yanıtı ve toksisitesi ile ilişkisi,

Bir gende TNP'lerin bulunabileceği yerler

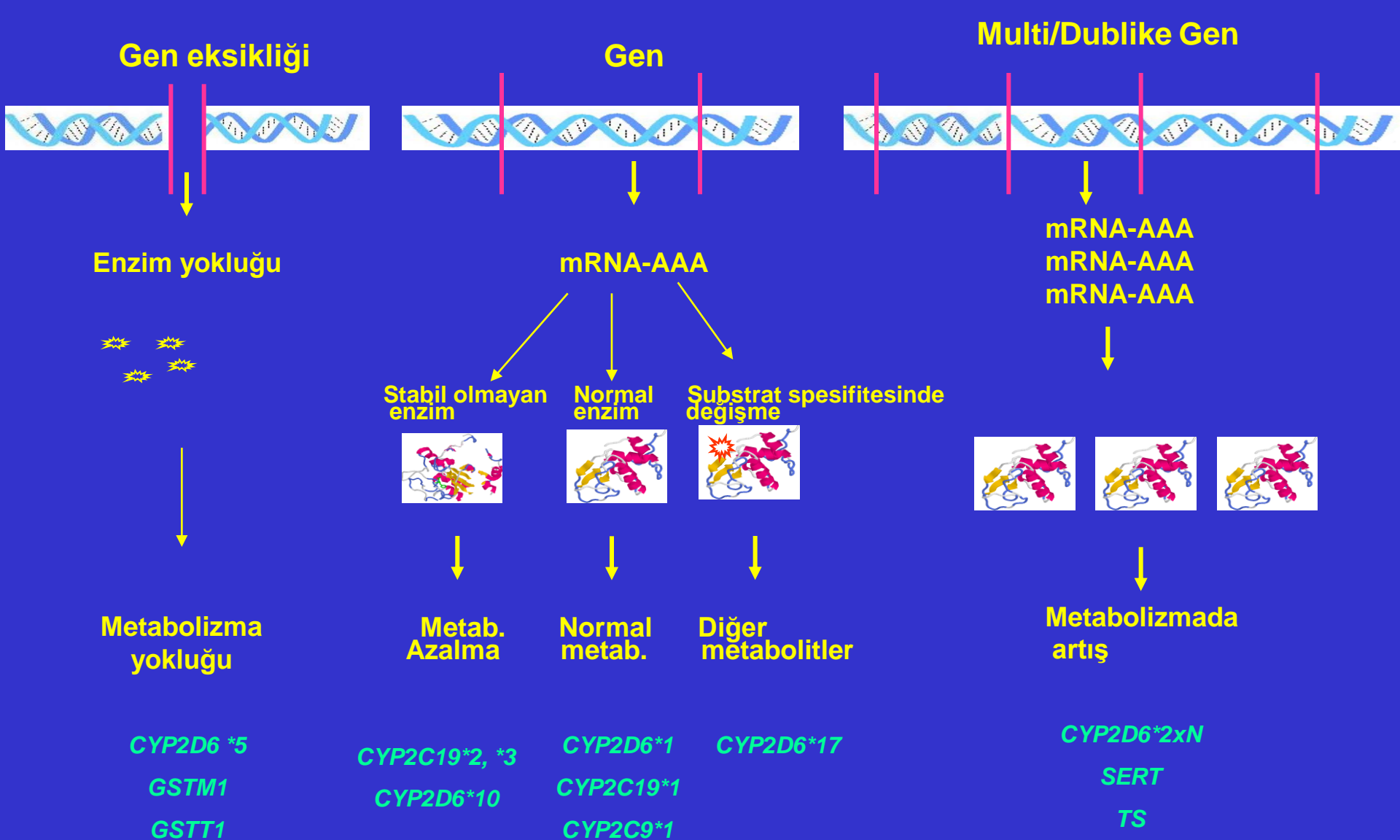


Sayısal önem:

İnsan genomunda 3 milyar baz çifti olup; her 100-300 bazda bir değişiklik bulunmaktadır. Böylece genomumuzda yaklaşık 10 milyon TNP vardır.

Fonksiyonel önem:

- Gen ekspresyonunda değişiklik,
- Enzim aktivitesinde artış veya azalış,
- Protein sentezinin durdurulması,



İnsan ilaç metabolizmasında değişikliğe neden olan majör moleküler mekanizmalar.

İlaç geliştirme ve tedavisinde göz önüne alınan fonksiyonel genetik farklılıklar

Gen/Protein	Kısaltma	İlişkili olduğu moleküller/substratlar
Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz	G6PDH	Elektrofilik reaktif metabolit oluşturan ilaçlar
Butirikolinesteraz	BCHE	Mivakurium, Prokain, Süksinilkloin
N-asetiltransferaz-2	NAT2	Izoniazid, Aromatik aminler
Sitokrom P-450 2D6	CYP2D6	Amitriptilin, Klomipramin, Paraoksetin, Tamoksifen
Sitokrom P-450 2C19	CYP2C19	Omeprazol, Diazepam, Sitalopram, Klopidoğrel
Sitokrom P-450 2C9	CYP2C9	Warfarin, Tolbutamid, Diklofenak, Lozartan
Tiyopurin-S-metiltarnasferaz	TPMT	6-merkaptopurin, 6-tiyoguanin, Azatiyopurin
Dihidropirimidin dehidrogenaz	DPD	5-Florourasil, Kapesitabin
Uridin difosfo-glukuronozil transferaz	UGT1A1	Bilirubin, Irinotekan

Kullanımlarında farmakogenetik (FG) biyogösterge olarak **kontrendikasyon** bulunan ilaçlar

İlaç	Grup	Gen	FG Bilgi
Abacavir	Enfeksiyon	<i>HLA-B</i>	<i>HLA-B*5701 taşıyıcılar</i>
Capecitabine	Onkoloji	<i>DPYD</i>	<i>DPD eksikliği</i>
Fluorouracil	Dermatoloji	<i>DPYD</i>	<i>DPD eksikliği</i>
Pegloticase	Romatoloji	<i>G6PD</i>	<i>G6PD eksikliği</i>
Pimozide	Psikiyatri	<i>CYP2D6</i>	<i>CYP2D6 yavaş metabolizörler</i>
Quinine sulfat	Enfeksiyon	<i>G6PD</i>	<i>G6PD eksikliği</i>
Rasbucirase	Onkoloji	<i>G6PD</i>	<i>G6PD eksikliği</i>
Thioridazine	Psikiyatri	<i>CYP2D6</i>	<i>CYP2D6 yavaş metabolizörler</i>