

GENOMİKS VE YENİ İLAÇLAR

Dr. Beyazıt ÇIRAKOĞLU

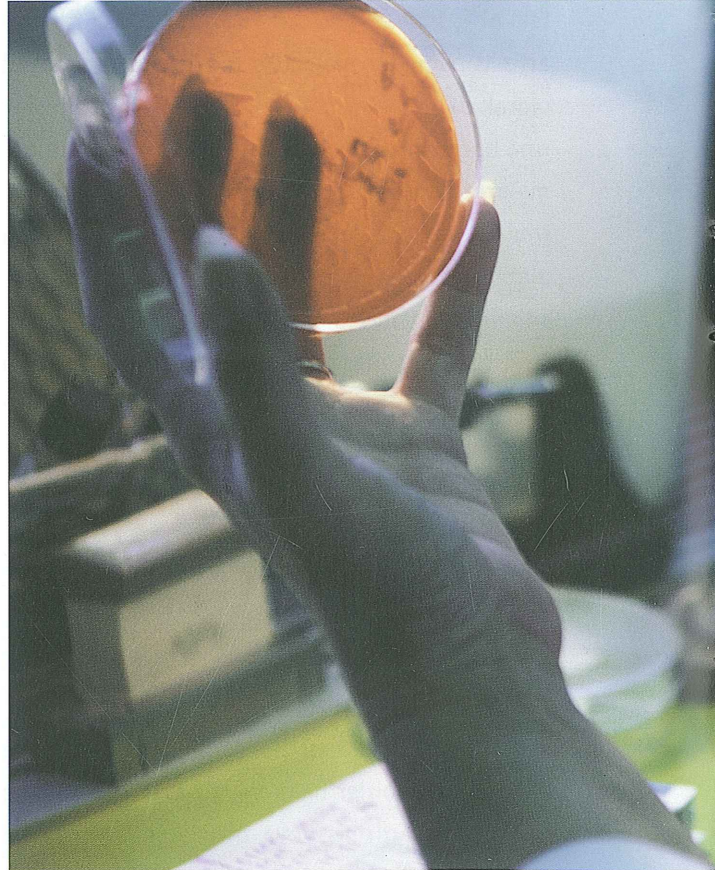
Tarihin en önemli bilimsel projelerinden biri olan İnsan Genomu Projesinin gerekçelerinin arasında hastalıkların tanı ve tedavisinin yaygın ve etkin hale gelmesi yer almaktadır (1-2). Proje sona ermeden elde edilen çıktılarının tanı ve tedavi amaçlı olarak değerlendirilmeye başlanması bu gerekçenin doğruluğunu göstermektedir.

İnsan Genomu Projesi genomiks, işlevsel genomiks, yapısal genomiks, transkriptomiks, proteomiks, metabolomiks gibi alanlarda yapılan çalışmalarla sadece insan değil bir çok model organizma (fare, maya, bitki, böcek, bakteri, parazit vb.) nın da genomları incelenerek bilimsel verilere ulaşılmakta ve bu veriler hızla insan sağlığı ve biyoteknoloji alanlarındaki uygulamaların temelini oluşturmaktadır.

İnsan genomu projesi öncesinde de talasemi, kistik fibroz gibi birçok hastalığın genetik temelleri aydınlatılmıştı. Yürütülen araştırmalar proteinleri kodlayan genlerdeki dizi hatalarının (nükleotid değişimi, eksilme, sıkışma vb.) kodladığı proteinde amino asit dizilimini, dolayısıyla üç boyutlu protein yapısını etkilediğini ve hastalıkların etkinliğini yitirmiş proteinler nedeniyle meydana geldiğini göstermiştir. Orak hücre anemisi, diyabet gibi hastalıklar mutant proteinlerin gerçekleştirildikleri biyokimyasal tepkimelerin normal düzeyin altında olmasına bağlıdır. Alzheimer hastalığı beyin hücrelerindeki dört değişik gen (presenilin 1, presenilin 2, beta

amiloid ön proteini ve apolipoprotein E genlerindeki mutasyonlardan kaynaklanır. Örneğin presenilin 2 genindeki N141I veya V148 I amino asit değişiklikleri klinik tablo için yeterlidir.

Bir hücredeki protein sayısı çok yüksektir ve tümü hücre yapısına katkı, hücre içi taşıma, biyolojik katalizör (enzim) gibi görevler üstlenirler. Bu moleküllerdeki hatalardan kaynaklanan aksaklıkları gidermeye yönelik ilaçları geliştirmek



için başvurulacak bilgi kaynakları söz konusu proteinler ve onları kodlayan genlerdir.

İnsan genomu projesinde gelişen yapısal genomiks, işlevsel genomiks, transkriptomiks, yapısal proteomiks alanları bu amaca yönelik bilgileri içermektedirler.

Bir ilacın geliştirilmesi için hedef genin, proteinin ve metabolik yolak (pathway)ın net şekilde tanımlanması çok önemlidir. Özellikle proteinin yapısı en kritik aşamayı oluşturmaktadır. Laboratuvarında X ışın kırılımı başta olarak birçok teknikte protein yapısı net şekilde saptanabilmekte ve normal molekülle mutant molekülün farkları incelenebilmektedir. Bu proteinleri kodlayan genlerin (normal ve mutant) dizi analizleri proteinlerdeki üç boyutlu yapı-işlev anomalilerinin genetik temellerini aydınlatırlar.

Hayvan modelleri ilaç geliştirmede önemli konuma sahiptirler. Günümüzde transgenik manipulasyonla istenen geni taşıyabilen hayvanlar (özellikle fareler) kolaylıkla geliştirilebilmektedir. İlaçların denendiği bu ilk canlılar ilacın insanlarda kullanımı için gerekli bilgileri sağlarlar (biyolojik aktiflik, güvenlik vb.)

İnsan Genomu projesinin önemli unsurlarından biri olan biyoinformatik üstün nitelikli bilgisayar ve programlar desteğiyle ilaç geliştirmenin kritik bileşenlerinden biridir. Biyoinformatik sayesinde genomik veriyi analiz eden yazılımlar ilaç hedefleri hakkında da bilgi verebilir, diziyi göre üç boyutlu molekül modellemeleri yapabilir.

Mikrodemetler (microarrays) hedef tanımlamada önemli görevler yerine getirmektedirler. Küçük bir yüzeye yüzlerce kısa nükleotid dizilerinin bağlanmasıyla üretilen bu sistem hastalıkla ilgili gen ifadesi ürünlerini (örneğin hücrelerde mRNA) hastalıklı ve normal hücrelerde inceleyerek olası ilaç hedeflerini belirlemede kullanılmaktadır.

Hastalık ve sağlıkla ilgili proteinlerin analizinde genellikle iki boyutlu jel elektroforezleri kullanılmakta ve proteinler moleküler ağırlık ve izoelektrik noktalarına göre birbirlerinden ayrılmaktadırlar. Buna ek olarak proteomiks çalışmaları için geliştirilen Malditof gibi sistemler önemli katkı sağlamaktalar.

İlaç geliştirme çalışmalarına en klasik örnek Gleevec (imatinib mesylate, veya STI 571) tir. Novartis tarafından geliştirilen bu kanser ilacının hedefi Filadelfia kromozomu olarak bilinen kromozom yeni düzenlemesinin sonucu olarak ortaya çıkan Bcr-Abl kinazdır.

CML (Kronik miyeloid lösemi) hastalarının hemen hepsi bu genetik defekti taşırlar. Mutasyon-kanser ilişkisi hayvan modellerinde de gösterilmiştir.





Gleevece ilgili çalışmalar 1970 lerde üniversitelerde başlamış 1990 larda ilaç sektörünün katkılarıyla geliştirilmiş ve 2001 de en başarılı ilaç seçilmiştir (13 ayda 425 milyon USD lık satış) 2002 de bu rakam 574 milyon USD ye yükselmiştir.

Bir başarı örneği olarak bu ilacın yanına daha birçoğu (Natrekor -akut konjestif kalp yetersizliği, Velcode - mültp myeloma, PPI- Src ve Abl inhibitörü) eklenebilir.

Bireylerin veya etnik grupların genetik özelliklerine göre tedavi geliştirmeye yönelik araştırmalar (farmakogenomiks) son yıllarda giderek ivme kazanmaktadır. İlaçların metabolizmasında görev alan proteinleri kodlayan genlerdeki veya hedef proteindeki polimorfizmlere bağlı olarak ortaya çıkan ilaç metabolizmasındaki performans farklarını dikkate alarak ilaçla tedavi protokollerinin düzenlenmesi başarılı tedavi sonuçlarını getirmektedir.

Yakın geçmişte ABD de yaşayan Afrika kökenli amerikalıların angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitörü ve benzeri konvansiyonel ilaçlara iyi yanıt vermediklerini gösteren 725 .000 birey üzerinde yapılan araştırmalardan yola çıkarak salt bu insanlara özgü bir ilaç geliştirildi. BiDil adlı bu ilaç bir etnik grubun genetik özelliklerinden yola çıkılarak üretilen o gruba özgü ilk ilaç olarak kayıtlara girdi.

Günümüzde bireyler üzerindeki farmakogenomiks araştırmaları çok daha yaygın şekilde tedaviye uygulanmakta. Bireylerin ilaç metabolizmasında görev alan genlerinin (çoğunlukla CYP genleri) polimorfizmleri ilaç metabolizması hızını olumsuz etkileyebilmekte. Böylesi bir olgunun riski metabolize olmayan ilacın vücutta birikerek ölüme kadar götüren toksik etki göstermesi. Bir örnek olarak akut lenfoblastik lösemi

(ALL) hastalarının thiopurine methyltransferase tedavisinden önce CYP gen polimorfizmleri incelenerek doz belirlenmesi ilacın yan etkilerine bağlı hasta kayıplarını önemli ölçüde azaltmakta.

Yakın gelecekte sürdürülmekte olan genomiks-proteomiks araştırmalarına bağlı olarak geliştirilecek yeni ilaçlarla birçok hastalığın ilaçla tedavisinin mümkün olacağı düşünülmekte. Ancak yeryüzündeki insanların ne kadarının bu olanaklardan yararlanacağı ve Genomiks - Farmakogenomiks bilgilerinin sağlık hizmetleri dışında kötü amaçlarla kullanılabilir olması endişe veren noktalar olarak değerlendirilmekte.

Kaynaklar

- 1- Gwynne P. and Heebner G. Drug Discovery and Biotechnology Trends www.sciencemag.org/products/ddbt_112103.dtl
- 2- www.roche.com/pages/facets/22/pharmacogen_e.pdf
- 3- www.labcorp.com/clinicaltrials/science/pharma.html
- 4- Allan B. Haberman, Effective genomic-based drug discovery: you still have to do the biology, 2002, www.biopharmaconsortium.com/articleoct2002.html
- 5- Allan B. Haberman Post-genomic drug discovery and development: doing the biology continues to pay off, 2004, www.biopharmaconsortium.com/articlejon2004.html
- 6- Baloji Frakash, structural proteomics and drug discovery, www.iitk.ac.in/directions/octo3/proteomics.htm
- 7- Joan and Sandford I., Proteomics Yields new drug target for treating cardiogenic shock, www.medicalnewstoday.com/medicalnews.php?cardiogenic=40771
- 8- Race and Medicine (2005) David Rotman) www.technologyreview.com/article.aspx?id=14301