

FAZ II Enzimlerine bağlı genetik polimorfizmler - 2

UGT enzimlerindeki genetik polimorfizmler

İnsanlarda birçok UGT enziminin genetik olarak polimorfik olduğu belirlenmiştir. *UGT1A1* genindeki mutasyonlar UGT1A1 enziminin bilirubin detoksifikasyon kapasitesini azaltır.

Crigler-Najjar sendromu:

- 1952 de 'kongenital familial nonhemolitik jaundice' olarak tanımlanmış.
- Konjenital ailesel hemolitik olmayan sarılık
- İki tip: Tip1 ve tip 2

Bilirubinün glukuronik asitle konjugasyonu gerçekleşemez ve bebeklerde hiperbilirubinemi ve sarılık oluşur.

- Bu kişilerde UGT1A1 enzim aktivitesi tamamen kaybolmuş durumda.
- Sonuç: MSS üzerinde bilürubinün toksik etkileri.
- Bu kişilerde ayrıca: Morfin, kodein, kloramfenikol, indometazin etkinliği ve toksisitesi artar.

Gilbert sendromu

Toplumlardaki sıklık %2-12 civarı

UGT1A1 promoter bölgesindeki TA tekrarları mevcut; 6 veya 7 tekrar glukuronozil transferazın karaciğerdeki ekspresyonunu etkiler.

- Bu sendrom, *UGT1A1* transkripsiyon miktarında ve enzim aktivitesinde azalmaya yol açar.
- Aktivitedeki azalma nedeniyle irinotekanın aktif metabolitinin (SN38) plazma düzeyi artar.
- Glukuronidasyon detoksifiye olan SN38, kalıtsal olarak düşük *UGT1A1* aktivitesine sahip bireylerde toksisiteye neden olur.

SULT enzimlerindeki genetik polimorfizmler

Sülfotransferazlar, birçok ksenobiyotiğin metabolizmasına katılır.

Asetaminofen, minoksidil, dopamin, iyodotironinler SULT1A1 ile sülfonasyona uğrar.

SULT1A1 geninde TNP sonucunda:

- Arg213 → His amino asit değişimi olur.
- Beyaz ırkta sıklığı %25-36 oranındadır.
- His213/His213 homozigot mutant bireylerde sülfotransferaz aktivitesi oldukça düşüktür.

NAT enzimlerindeki genetik polimorfizmler

NAT-1

Substratı: PABA-para amino benzoik asit

NAT-2

Substratları: İsoniazid, hidralazin, prokainamid, kafein, sülfonamidler.

Karaciğerde NAT-2 enzimi ile asetillenerek inaktive edilirler.

NAT-2 aktivitesi düşük olanlar yavaş asetilleyicilerdir.

Yavaş asetilleyicilerde sözkonusu ilaçların plazma düzeyi yüksek olur.

Türkiye'de popülasyonun % 60'ı yavaş asetilleyicidir.

GST enzimlerindeki polimorfizmler

Bazı GST İzozimleri
GST-A(α)
GST-M (μ)
GST-P(π)
GST-T(θ)
GST-Z(ζ)
GST-S(δ)

GSTler ksenobiyotiklerin detoksikasyonunda majör Faz II enzimlerinden biridir. Ayrıca oksidatif strese karşı hücrenin korunmasında önemli rol üstlenirler.

Dolayısıyla substratları reaktif ve elektrofilik ksenobiyotiklerdir. Çoğu reaktif kimyasal bileşik glutatyon ile konjugasyon sonucunda inaktive edilir.

GST genleri yüksek oranda polimorfiktir.

Polimorfizmler nedeniyle *GST* enzim aktiviteleri bireyler ve toplumlar arasında büyük farklılıklar göstermektedir.

GST genlerindeki polimorfizmler kanser kemoterapisinin etkinlik ve toksisitesinde rol oynarlar.

GST genlerindeki polimorfizmler aynı zamanda çeşitli antikanser ilaçlara dirençten sorumlu tutulmaktadır.

GST' lerde görülen polimorfizmler çoğunlukla tek nükleotid polimorfizmleri ve daha az olasılıkla da genin silinmesi tarzındadır.

Kanser hastalarında kemoterapiye yanıt ve bu polimorfizmler arasındaki ilişki, özellikle de GSTM1, GSTT1 ve GSTP1 genlerindeki polimorfizmler, birçok bilimsel araştırmaya konu olmuştur.

Çizelge 2'de önemli GST polimorfizmleri ve bu polimorfizmler sonucunda enzim aktivitesinde olan değişiklikler gösterilmiştir.

Önemli GST polimorfizmleri ve enzim aktivitesinde olan değişiklikler

Sınıf	Kromozom	Alt ünite	Kodon/nükleotid değişimi	Enzim aktivitesi
GSTM	1q13	GSTM1	Silinme	Yok
GSTT	22q11	GSTT1	Silinme	Yok
GSTP	11q13	GSTP1	İle105Val, Ala114Val	Azalma

GSTM1 geni, beyaz ırkta %50 oranında, GSTT1 geni ise %15-20 oranında eksiktir. GSTP1 İle105Val mutant aleli taşıyan bireyler %45-50 oranında, GSTP1 Ala114Val mutant aleli taşıyan bireyler ise %10-15 oranındadır.

GSTM1, GSTP1 ve GSTT1 substratları

	İlaçlar	Diğer Ksenobiyotikler
GSTM1	1,3-bis(2-kloroetil)-1-nitrozoüre (BCNU), brostallisin, tiyopürinler, etakrinik asit	PAH' lar, kimyasal epoksitler, aromatik nitro bileşikleri, reaktif oksijen türlerinin yan ürünleri
GSTT1	BCNU	Halometanlar, organik peroksitler, reaktif oksijen türlerinin yan ürünleri
GSTP1	Brostallisin, sisplatin, klorambusil, dozetaksel, doxorubisin, etoposid, siklofosfamid, ifosfamid, tiyotepa, etakrinik asit	PAH' lar, kimyasal epoksitler ve diol epoksitler, aromatik nitro bileşikleri

Tiyopürin metiltransferaz (TPMT) polimorfizmi

Merkaptopürin ve azatiyoprin gibi tiyopürin sınıfında olan kemoterapötiklerin metabolizmasından TPMT enzimi sorumludur.

Tiyopürinlerin terapötik aralığı dar olduğundan tüm hastada aynı doz uygulanması toksisite görülme riskini artırır.

Bu yüzden tiyopürin dozlarının, tedavi öncesinde *TPMT* genotipi belirlendikten sonra ayarlanması önerilmektedir.

2008 yılında *TPMT* geninde 23 alel tanımlanmıştır.

Defekt olan alele veya alellere homozigot olarak sahip olan kişilerde *TPMT* enzim aktivitesi çok düşüktür.

Bu kişilerde merkaptopürin ve azatiyoprin gibi tiyopürin sınıfında olan kemoterapötikler ile toksisite görülme riski çok yüksektir.

Diğer taraftan *TPMT* enzim aktivitesi hızlı olan bireylerde standart dozlarda toksisite görülmez ancak lösemnin tekrarlama riski vardır

TPMT aktivitesi otozomal ko-dominant kalıtsal bir özelliktir.

Dolayısıyla:

- Ailedeki bireylerden birinde mevcutsa diğer bireylerde de olabilir, ilaç dikkatli verilmelidir.
- Eliminasyon hızının genetik faktörlere bağlı değiştiği bilinen ilaçlarda doz kişiye göre ayarlanmalıdır.
- Bu tip ilaçlar kullanılırken ilaç plazma düzeyi ile klinik ve biyokimyasal parametreler ölçülerek doz ayarlamasına gidilmelidir.

Kateşolamin metil transferaz (COMT) polimorfizmi

- COMT enzimleri, kateşolaminlerin metilasyonundan sorumludur.
- Sinir sisteminde norepinefrin, epinefrin ve dopamin gibi kateşolamin taşıyıcıları ile kateşol yapısındaki ilaçların inaktivasyonu COMT aracılığıyla olur

COMT geninde tanımlanan fonksiyonel TNP (Val158Met)' dir (G→A geçişi nedeniyle).

Bu polimorfizme bağlı olarak *COMT* enzim aktivitesi değişmektedir. Mutant genotipe sahip bireylerde *COMT* enzim aktivitesi 3-4 kat azalır. Dolayısıyla:

Dopamin, levodopa, izoproterenol, metildopa gibi kateşolamin türevi ilaçların metabolizması etkilenir.