FARMAKOGENETİK/TOKSİKOGENETİK

Prof.Dr. Gül Özhan

25 Kasım 2019

İnsanlar farklıdır

Yaklaşımlar farklı olmalıdır

Sir William Osler

(1849-1919)

"If it were not for the great variability among individuals, medicine might as well be a science and not an art."

"Bireyler arasındaki büyük değişkenlik, tıbbı sadece bir "bilim" dalı değil aynı zamanda bir "sanat" dalı da yapar."

Tedavide;

Geçmişteki yaklaşım - herkese tek tip tedavi ve doz

Günümüzdeki yaklaşım - daha küçük alt gruplarda tedavi
- bireye özgü tedavi

Bireysel Tıp;

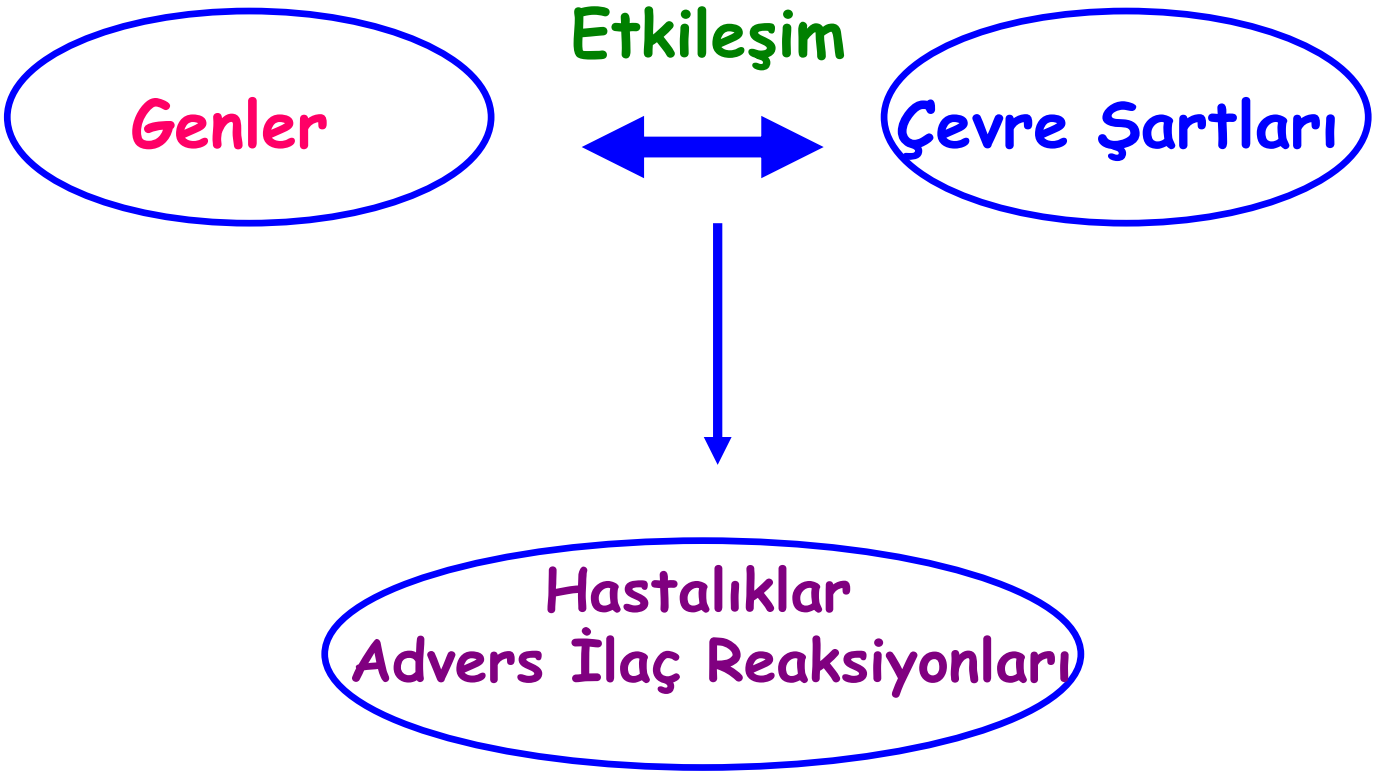
bireyin genetik yapısı ve çevresi hakkında edinilen bilgilerin

bireyin

- hastalıktan korunması
- hastalığının tanısı
- hastalığının tedavisi

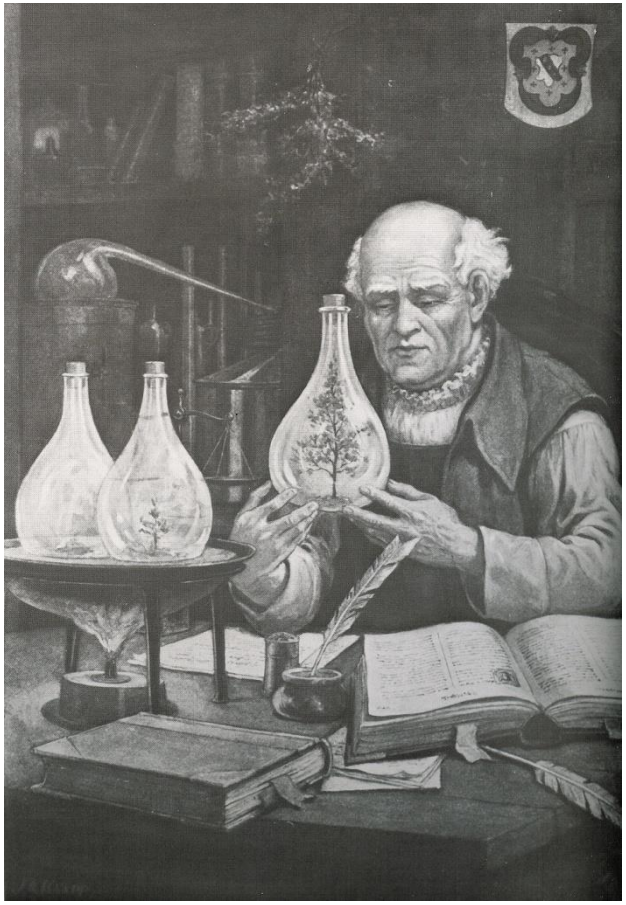
için kullanılması yaklaşımıdır.

Hedef: Bireysel tedavinin amacını tanımlar.


Etkileşim
Genler
Çevre Şartları
Hastalıklar
Advers İlaç Reaksiyonları

Bireysel Tıpta hedeflenen;

- Doğru Zamanda
- Doğru Hastaya
- Doğru Endikasyon için
- Doğru İlacın
- Doğru Dozunu kullanmaktır.



"All substances are poisons; there is none which is not a poison. The right dose differentiates poison from remedy."

"Bütün maddeler zehirdir, zehir olmayan hiçbir madde yoktur. Zehir ile ilacı birbirinden ayıran dozudur."

Paracelsus

(1493-1541)

İlaç cevabını etkileyen başlıca faktörler;

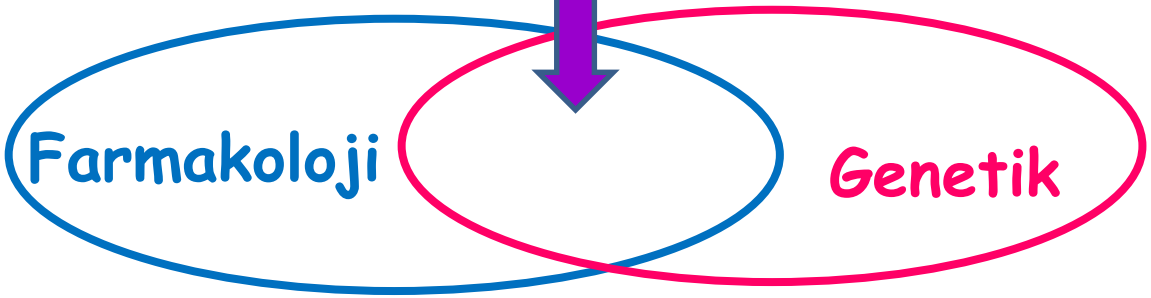
Yaş
Cinsiyet
Ağırlık
Sağlık durumu
Beraberinde kullanılan ilaçlar
Çevresel faktörler
Genetik faktörler

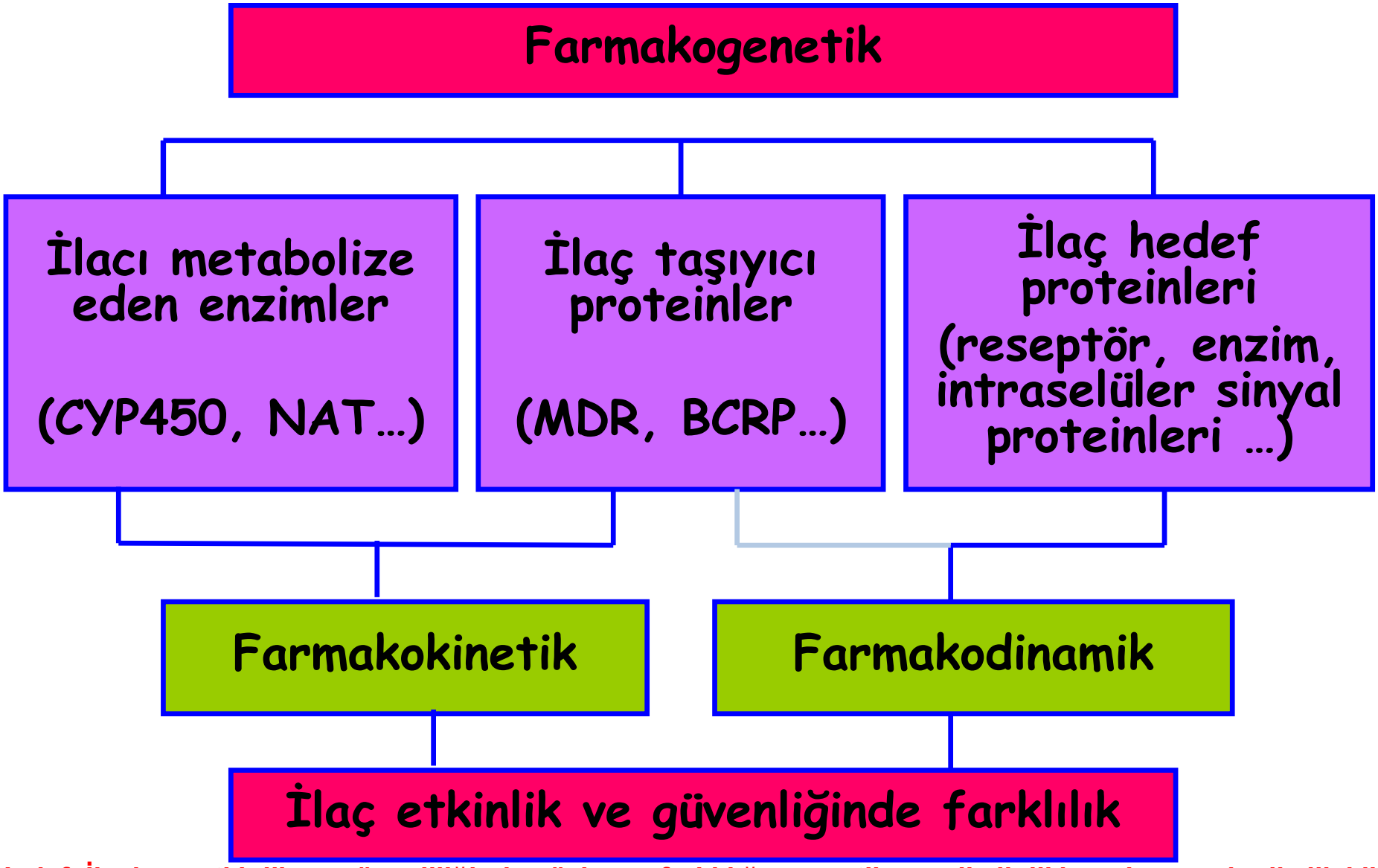
} Bireysel ilaç tedavisi

Hedef: İlacın cevabını etkileyen faktörleri sayar.

Bireylerin (etnik grupların) ilaçlara karşı verdikleri cevabın genetik faktörlere bağlı olarak farklılık göstermesi

Farmakogenetik





Hedef: İlaçların etkinlik ve güvenliliğinde gözlenen farklılığın genetik yapı ile ilgili hangi aşamalar ile ilişkili olabileceğini tanımlar.

Hedef: Toksikanların etkisinde gözlenen farklılığın genetik yapı ile ilgili hangi aşamalar ile ilişkili olabileceğini tanımlar.

Hepimiz farklıyız.

Genlerimiz farklı biçimlerde bulunur.

Bu çeşitlilik gen aktivitesini etkiler.

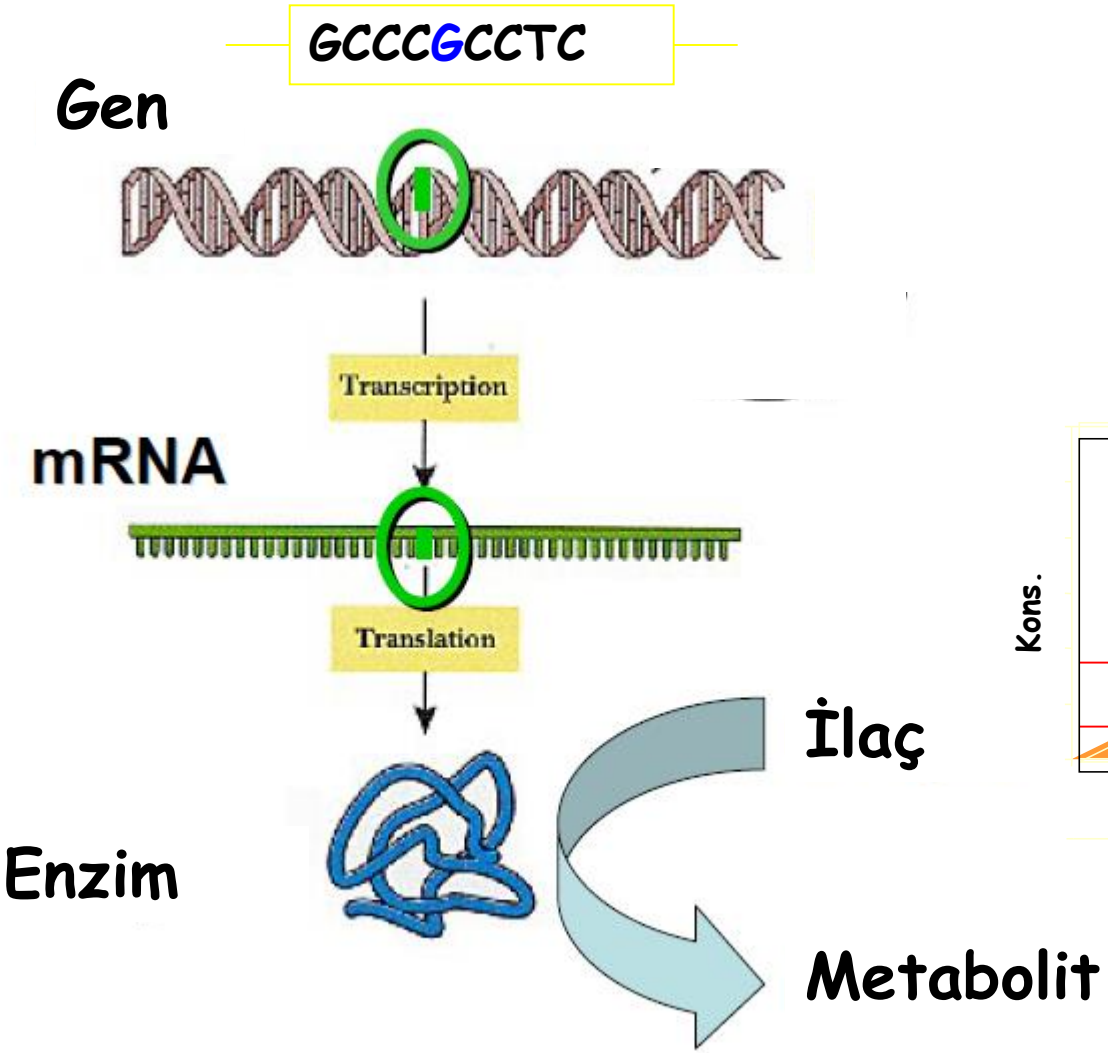
Bu farklılık "polimorfizm (çok biçimli, polymorphe)" olarak isimlendirilir.

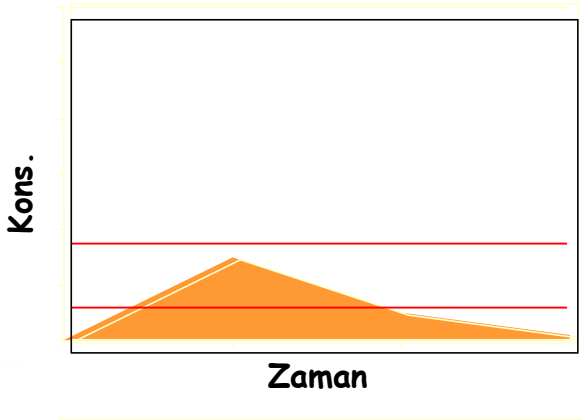
Polimorfizm, nadir genlerin %1 sıklıkta görülmesidir.

Genelde de "tek bazda değişiklik" olarak gözlemlenir.

Hedef: Genetik polimorfizmi tanımlar.

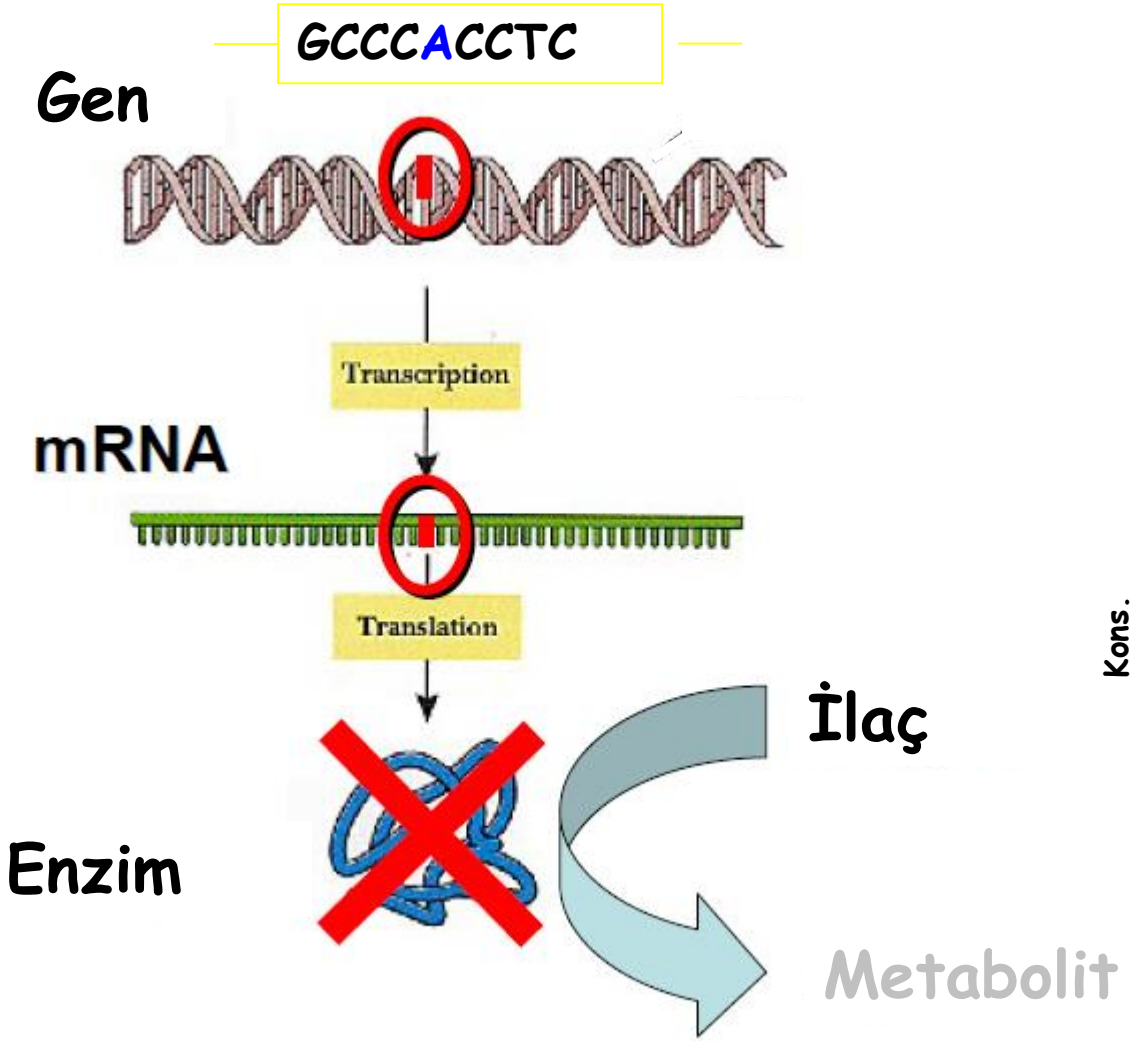
Gen tipi – A (sık gözlemlenen tip)

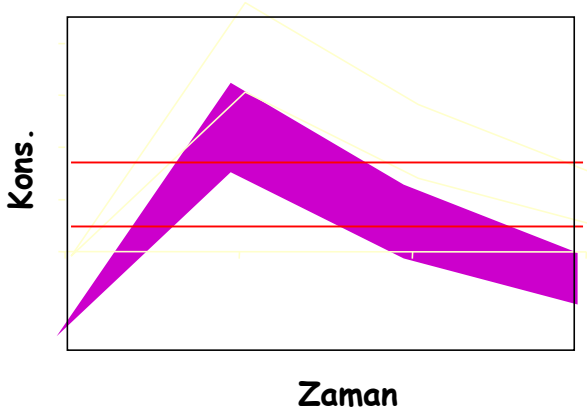




Gen tipi – B (nadir gözlemlenen tip)

%1 sıklık – Genetik Polimorfizm





Single nucleotide polymorphisms (SNPs) **(en sık rastlanılan tip - %90)**

Insertion/deletion/duplikasyon polymorphism **(ekleme/eksilme/katlanma)**

Copy number variants **(Kopya sayısı farklılıkları, CNV)**

Variable number tandem repeats **(birkaç yüzlük baz çifti dizisinin tekrarlanma sayısında farklılık)**

Simple tandem repeats **(microsatellites) (2-4 nukleotitin tekrarlanma sayısındaki farklılık)**

Metabolizma derecelerine göre birey tipleri

Yaygın (Hızlı) Metabolizör

normal gen tipi; standart doz; standart doza iyi cevap

Yavaş Metabolizör

yavaş veya sıfır metabolizma; standart dozda ilaç kan düzeyinde artış; advers ilaç reaksiyonları; doz azaltılmalı

Çok (Ultra) Hızlı Metabolizör

hızlı metabolizma; standart dozda düşük terapötik etki; doz arttırılmalı

Hedef: Genetik yapıya bağlı olarak metabolizma derecelerine göre birey tiplerini tanımlar.
Hedef: Metabolizma farklılığının sonuçlarını yorumlar.

İlacın standart dozu ile yapılan tedavide genetik farklılıklara bağlı olarak;

- Önerilen doz yetersiz olabilir (düşük terapötik etki).
- İlacın eliminasyonu gecikebilir (birikim).
- İlaç ön-ilaç formunda ise aktif olmayabilir.
- Alternatif yolaklar devreye girebilir, ilacın metabolizma yolağı değişebilir, toksik metabolit oluşabilir.
- Advers ilaç reaksiyonları gelişebilir.

Aynı teşhis/Aynı tedavi - Genetik farklılığa bağlı farklı sonuçlar

Aynı koşullar altındaki grup

Cevap vermeyen grup

İyi cevap alınan grup

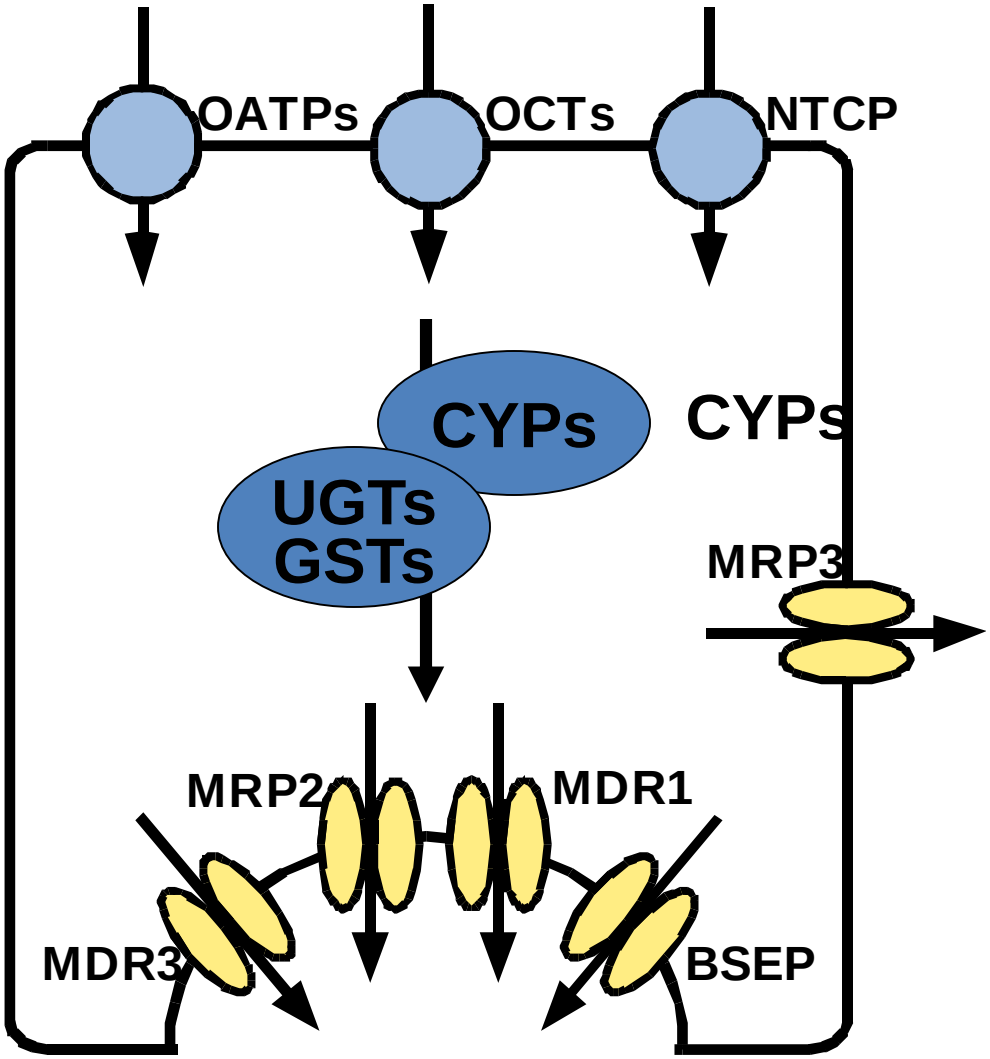
Advers etki görülen grup

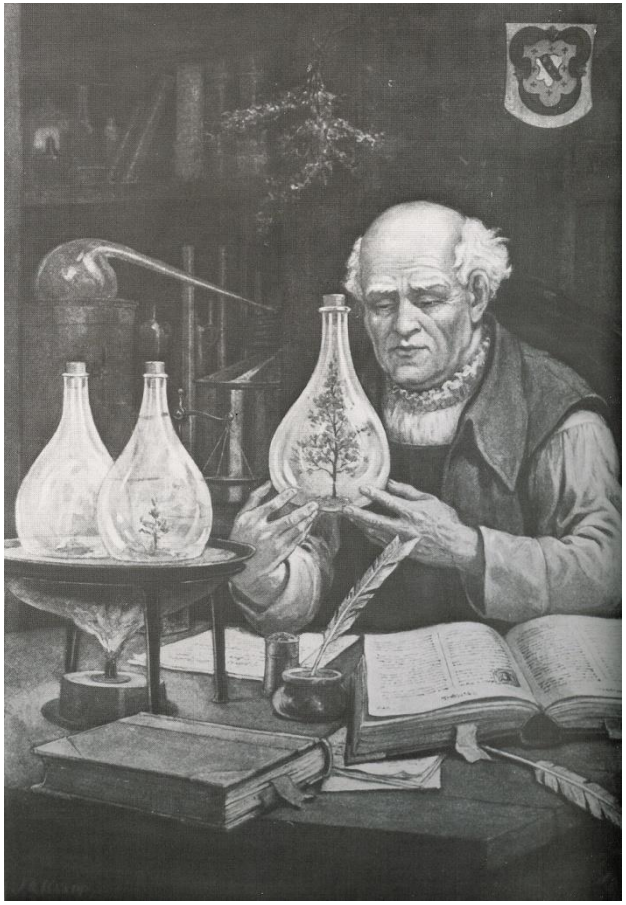
Karaciğerde ilaç metabolizmasına örnek

Alım:

Biotransformasyon
(I and II)

Atılım:





Paracelsus

(1493-1541)

"Farmakogenetik öncesi"

"İlacı zehir yapan dozudur."

"Farmakogenetik sonrası"

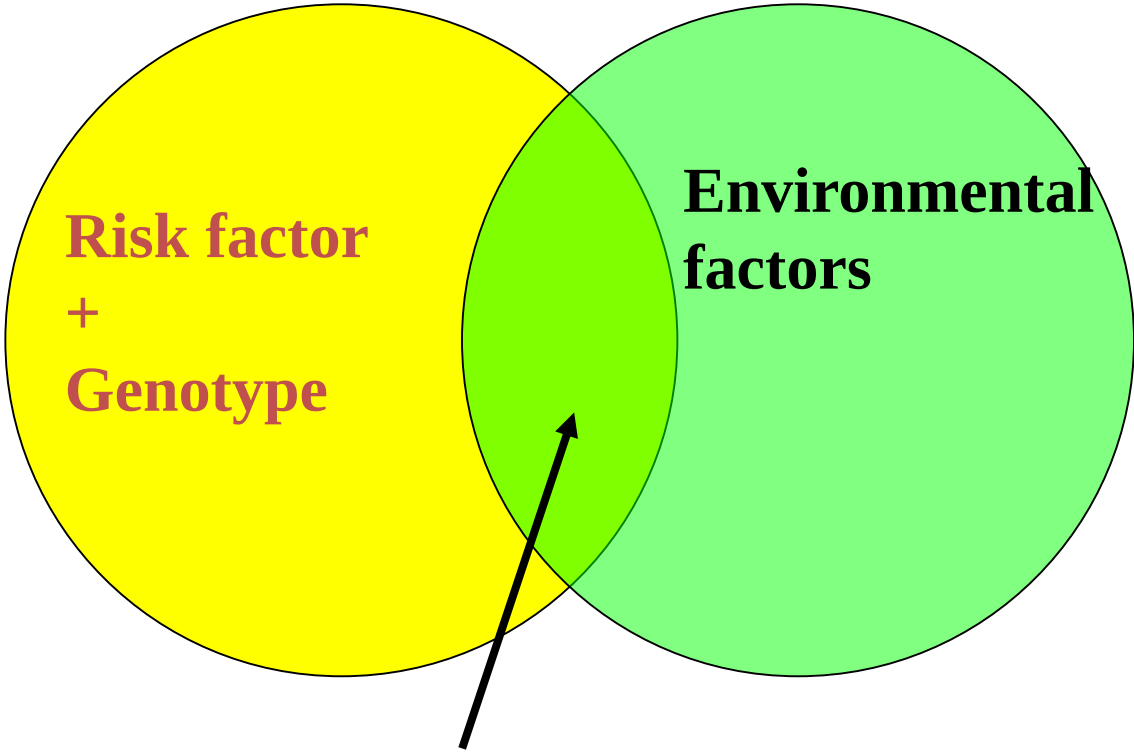
"İlacı zehir yapan dozudur."

"Ancak, bireyler arası genetik farklılıklar da dozu değiştirir."

RISK FACTORS

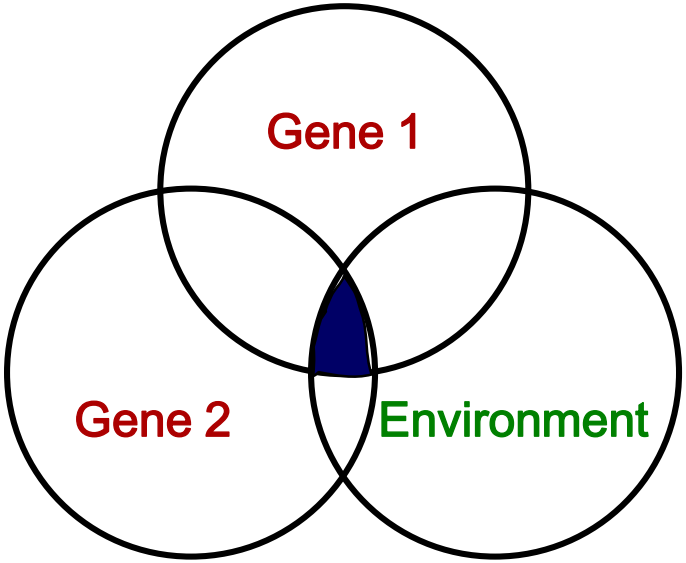
GENOTYPES

DISEASE SUSCEPTIBILITY
DRUG ADVERSE REACTIONS

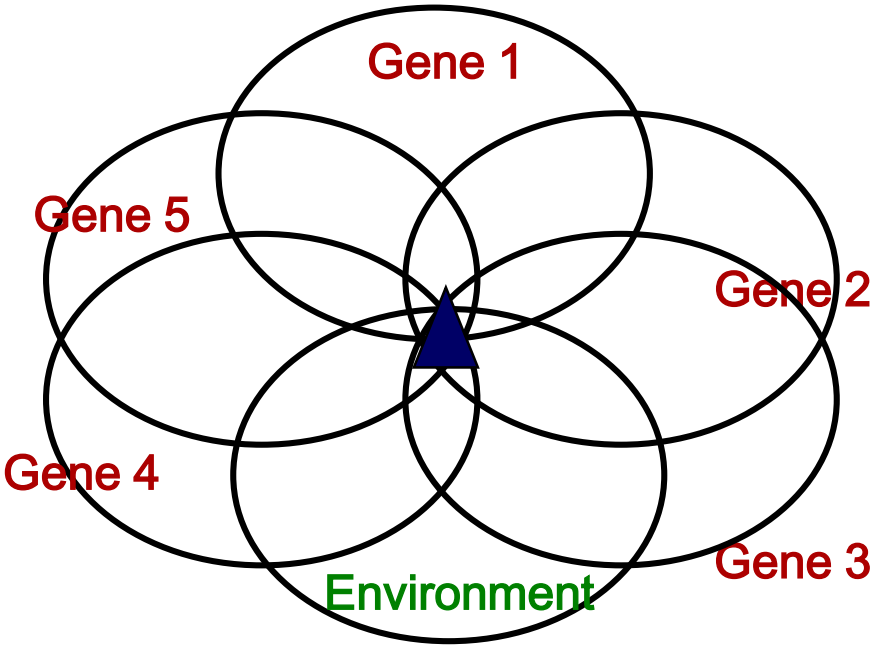


High risk population

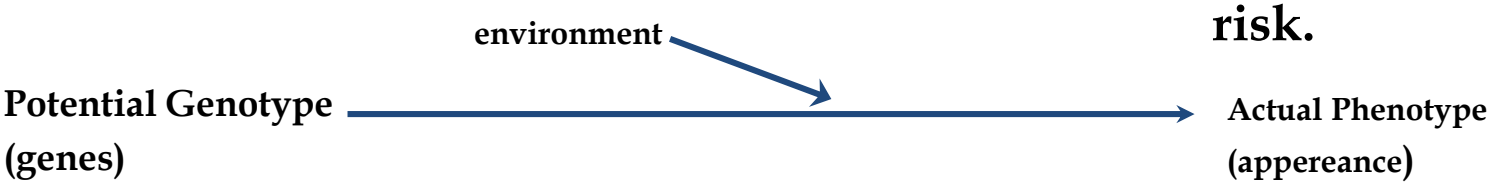
Complex Phenotypes



Few genes and environmental factors each contributing a large risk.



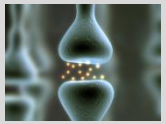
Many genes and environmental factors each contributing a small risk.



Complex Disorders

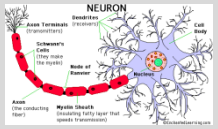
Genetic and Environment

Mental Disorders



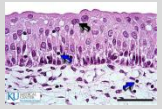
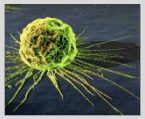
Cell communication

Neurodegenerative

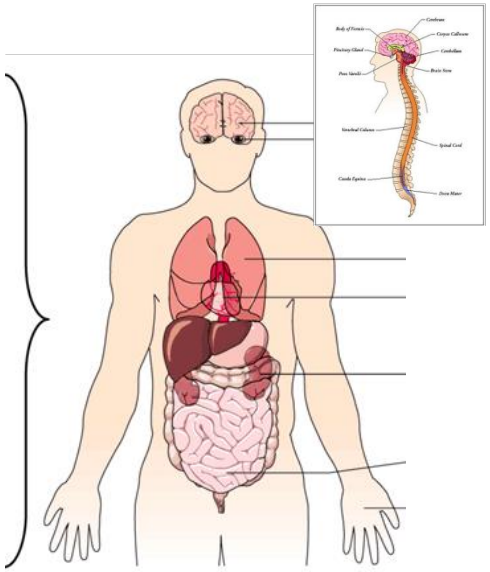


Cell death

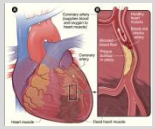
Cancer

Cell growth & proliferation



Coronary Heart

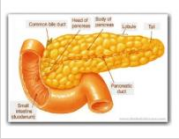
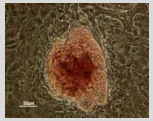


Cell death

Obesity

Cell growth

Diabetes

Cell death

İlaç/Kimyasal	Polimorfizm	Sonuç	Kaynak
Primakin (Antimaleryal)	Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz	Hemolitik anemi	Carson ve ark., 1956
Süksinilkolin (Kısa süreli kas gevşetici)	Süksinilkolin esteraz	Apne	Kalow ve ark., 1957
İsoniazid (Antitüberkulostatik)	N-Asetil transferaz	Periferal nöropati	Evans ve ark., 1960
Kliokinol (Antiseptik)		Subakut miyelo-optik-nöropati	Nakae ve ark., 1973
Debrizokin (Antihipertansif)	Sitokrom P450 (CYP2D6)	Advers reaksiyon, aktivite azlığı	Mahgoub ve ark., 1977

Friedrich Vogel (Almanya) 1959 "Farmakogenetik"
1990'lı yılların sonunda Farmakogenetik kavramı tıp literatürüne geçti.

Hedef: Genetik polimorfizmin ilaç etkinliği ve güvenliliğindeki önemini örneklendirir.

Farmakogenetiğin amacı;

- Etkili, güvenilir ilaçların geliştirilmesi

- Kişinin genetik yapısına uygun dozun belirlenmesi
- Klinikteki uygulamaların yaygınlaşması

- Etkili, güvenilir ilaçların geliştirilmesi

Hedeflerin belirlenmesi

Toksikogenetik çalışmalar

Biyogöstergelerin belirlenmesi

Advers ilaç reaksiyonlarının tespiti ……

10 – 15 yıl süre ve ~ 800.000.000 $ ↓

Drug Discovery Today • Volume 00, Number 00 • November 2013 REVIEWS

Current status and future prospects of toxicogenomics in drug discovery

Reviews • KEYNOTE

Saifur R. Khan[1], Argishti Baghdasarian[1], Richard P. Fahlman[2], Karim Michail[1,3] and Arno G. Siraki[1]

Saifur R. Khan is pursuing his PhD at the University of Alberta, which awarded him a doctoral recruitment scholarship. He

Ther Deliv. 2013 Mar;4(3):395-413. doi: 10.4155/tde.13.4.

Application of genomics, proteomics and metabolomics in drug discovery, development and clinic.

Russell C[1], Rahman A, Mohammed AR.

Send Orders for Reprints to reprints@benthamscience.net

Current Drug Metabolism, 2014, *15*, 209-217 209

Incorporation of Pharmacogenomics into Routine Clinical Practice: the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline Development Process

Kelly E. Caudle[1*], Teri E. Klein[2], James M. Hoffman[1], Daniel J. Müller[3,4], Michelle Whirl-Carrillo[2], Li Gong[2], Ellen M. McDonagh[2], Katrin Sangkuhl[2], Caroline F. Thorn[2], Matthias Schwab[5,6], José A.G. Agúndez[7], Robert R. Freimuth[8], Vojtech Huser[9], Ming Ta Michael Lee[10,11,12], Otito F. Iwuchukwu[13], Kristine R. Crews[1], Stuart A. Scott[14], Mia Wadelius[15], Jesse J. Swen[16], Rachel F. Tyndale[3,4], C. Michael Stein[13,17], Dan Roden[13,17], Mary V. Relling[1], Marc S. Williams[18] and Samuel G. Johnson[19,20]

- Kişinin genetik yapısına uygun dozun belirlenmesi
- Klinikteki uygulamaların yaygınlaşması

Advers ilaç reaksiyonlarından korunmak

Maksimum ilaç etkinliğini sağlamak

Duyarlı bireyleri belirlemek

Bireysel İlaç Tedavisi

Genetik faktörler;

İlaç yanıtında bireyler arası farklılıkların %20-40'ından

Advers ilaç reaksiyonlarının %50'sinden sorumludur.

Advers ilaç reaksiyonları;

- Advers ilaç reaksiyonları nedeniyle hastaneye yatışların görülme sıklığı %15 civarındadır.
- Hastaneye yatışların %5-7'si ciddi advers ilaç reaksiyonları nedeniyledir.
- Hastanede ölüm sebepleri arasında advers ilaç reaksiyonları en sık görülen 5. nedendir.

1966-1996

Amerika ve Avrupa'da

yanlış ve yetersiz ilaç tedavi sonucu

maddi kayıp 1.000.000 $

advers ilaç reaksiyonu nedeniyle hastaneye yatış 2.000.000

advers ilaç reaksiyonu nedeniyle ölüm 100.000

Amerika

1998 yılı ile 2005 yılı arasında

ciddi advers reaks. 2.6 kat artış

ölümcül advers reak. 2.7 kat artış

Türkiye

akut zehirlenmelerde ilaçlar ilk sırada (%55-76)

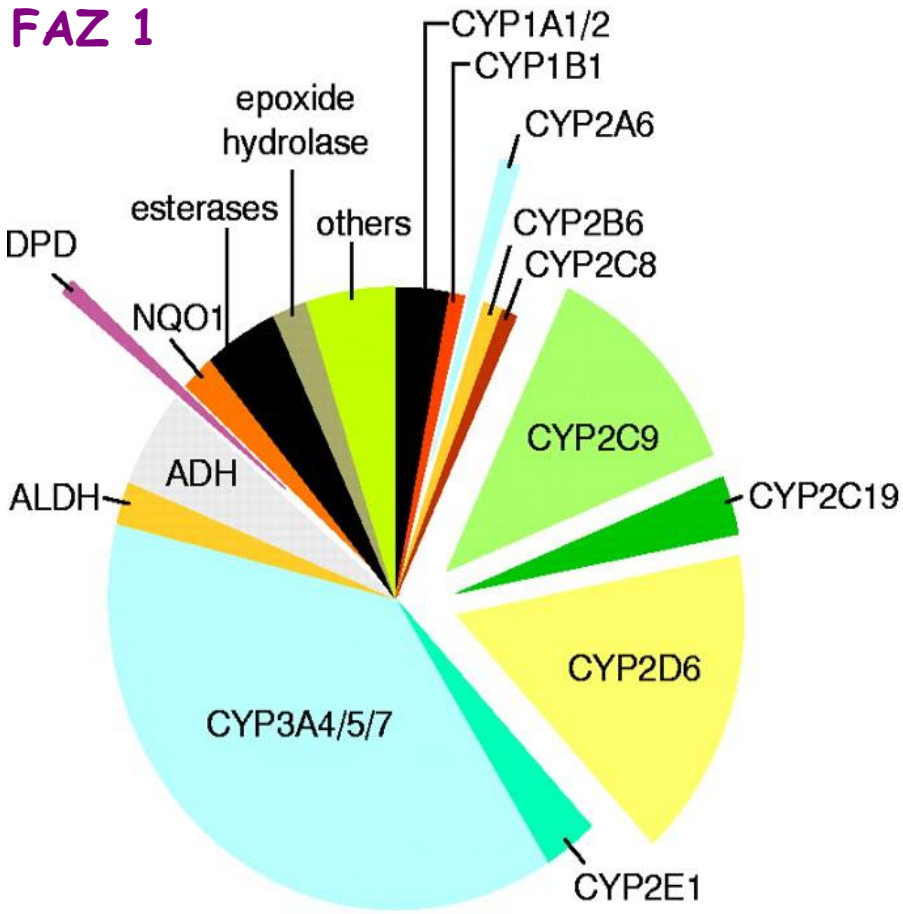
Advers ilaç reaksiyonlarının %20-70'i önlenebilir kabul edilir.

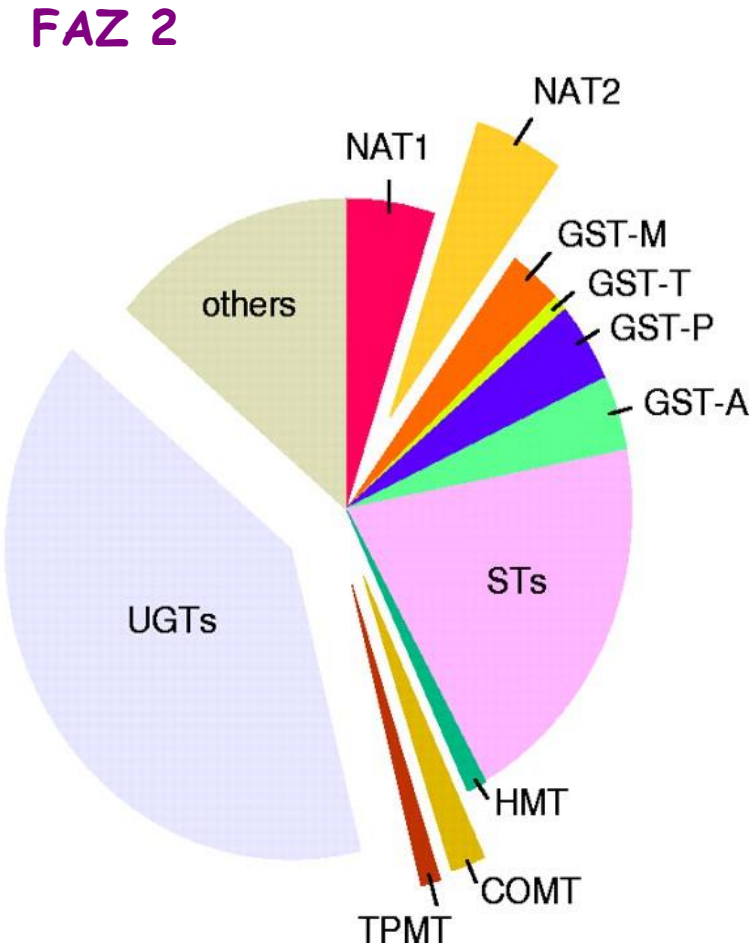
Bu da ancak;

- Faz 3 çalışmalarında yeniden yapılanma, daha fazla kaynak aktarımı
- Farmakoepidemiyolojik araştırmaların zorunlu hale gelmesi
- Mevcut Farmakovijilans etkinliklerinin geliştirilmesi
- Farmakogenetiğin kliniğe yansıması

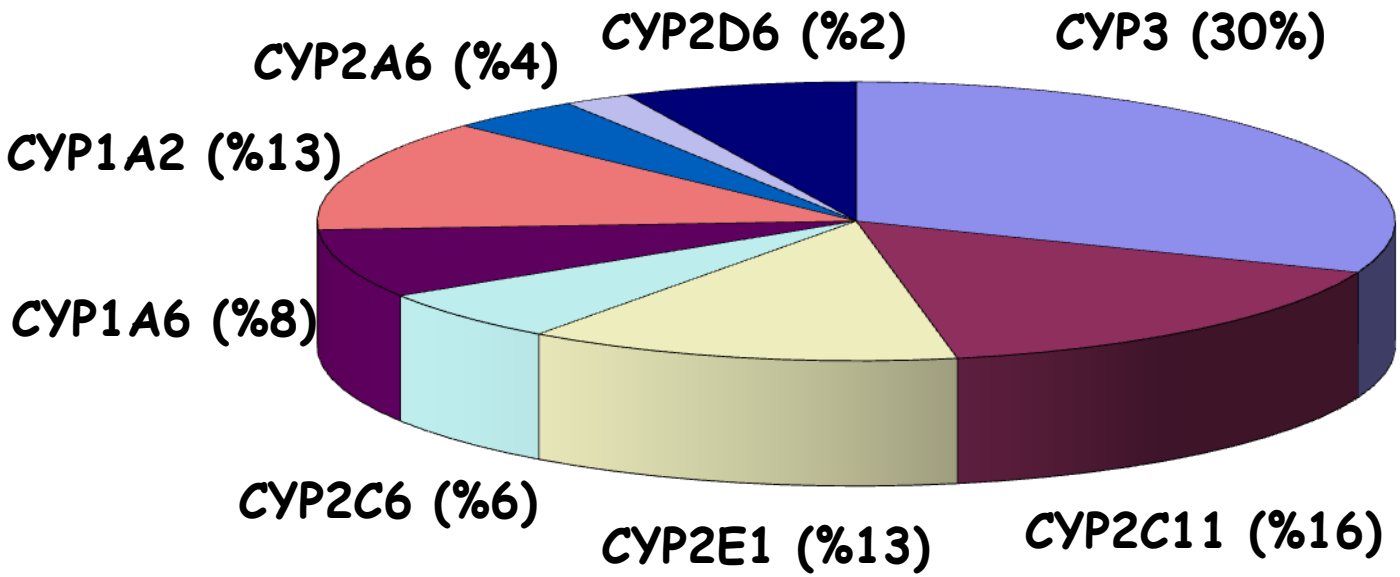
ile mümkün olabilir.

En sık advers etki oluşturan 27 ilacın %59'u polimorfik enzimlerle metabolize olmaktadır.





CYP oranları



Onkoloji

İlaçlar	Enzimler	
Irinotecan		UGTA1A1
6-Merkaptopurin		TPMT
6-Thioguanin		TPMT
Azotiopirin		TPMT
Tamoxifen	CYP2D6	SULT1A1
Ondansetron	CYP2D6	

Kardiyovasküler

İlaçlar	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6
Flecainide			X
Fluvastatin		X	
Irbesartan		X	
Losartan		X	

Diabet

İlaçlar	CYP2C19	CYP2C9	CYP2D6
Glimepirid		X	
Glipizid		X	
Gliburid		X	
Tolbutamid		X	

Inflamasyon

İlaçlar	CYP2C19	CYP2C9	CYP2D6
Celokoksib		X	
Kodein			X
Tramadol			X

GI sistem

İlaçlar	CYP2C19	CYP2C9	CYP2D6
Omeprazol	X		
Lansoprazol	X		
Pantoprazol	X		
Rapebrazol	X		

Psikiyatri

İlaç	CYP enzimi
Amitriptilin	2D6, 3A4, 1A2, 2C9
Bupropion	2B6, 2E1, 3A4, 2D6
Citalopram	2C19, 3A4, 2D6
S-citalopram	2C29, 3A4, 2D6
Desipramin	2D6
Doksepin	2D6
Duloksetin	2D6, 1A2
Fluoksetin	2D6, 2C9, 2C19, 3A4
Fluvoksamin	1A2, 2D6
Imipramin	2C19, 2D6, 3A4, 1A2
Mirtazapin	3A4, 2D6
Nortriptilin	2D6, 3A4
Nefazodon	3A4
Paroksetin	2D6
Reboksetin	3A4
Sertalin	2B6, 2C19, 2C9, 3A4, 2D6
Trazodon	3A4, 2D6, 2C19, 1A2
Trimipramin	2D6, 2C19
Venlafaksin	2D6, 2C19, 2C9, 3A4

Enzim	Polimorfizm sıklığı	İlaç	Etki
CYP2C9	%14–28 (yavaş metabolizör)	Warfarin	Hemoraji
		Tolbutamid	Hipoglisemi
		Losartan	Düşük antihipertansif etki
CYP2D6	%5–10 (yavaş metabolizör)	Antiaritmikler	Proaritmi
	%1–10 (ultrahızlı metabolizör)	Antidepresanlar	Düşük etki, intihar riski
		Antipsikotikler	Tardif diskinezi
CYP2C19	%3-6 %8-23 (Asya) (yavaş metabolizör)	Omeprazol	Yüksek etkinlik
		Diazepam	Uzun süren sedasyon
DHPD	%0.1 (yavaş metabolizör)	5-Florourasil	Nörotoksisite, miyelotoksisite
UDPGT	%10-15 (yavaş metabolizör)	İrinotekan	Diare, miyelosupresyon, ölümcül nötropeni

U.S. Department of Health & Human Services

a A A

A to Z Index | Follow FDA | FDA Voice Blog

SEARCH

U.S. Food and Drug Administration

Protecting and Promoting *Your* Health

Home | Food | Drugs | Medical Devices | Radiation-Emitting Products | Vaccines, Blood & Biologics | Animal & Veterinary | Cosmetics | Tobacco Products

Drugs

Home › Drugs › Science & Research (Drugs) › Additional Research Areas

FDA (USA Gıda ve İlaç Dairesi) yaklaşık 155 ilacın kullanımından önce genetik testlerin yapılmasını gerekli görmekte veya önermektedir.

Drug	Therapeutic Area	HUGO Symbol	Referenced Subgroup	Labeling Sections
Abacavir	Infectious Diseases	HLA-B	HLA-B*5701 allele carriers	Boxed Warning, Contraindications, Warnings and Precautions, Patient Counseling Information

U.S. Department of **Health & Human Services**

a A A

A to Z Index | Follow FDA | FDA Voice Blog

SEARCH

U.S. Food and Drug Administration

Protecting and Promoting *Your* Health

Home | Food | Drugs | Medical Devices | Radiation-Emitting Products | Vaccines, Blood & Biologics | Animal & Veterinary | Cosmetics | Tobacco Products

Drugs

Home › Drugs › Drug Safety and Availability

- **Drug Safety and Availability**
  - Drug Alerts and Statements
  - Importing Prescription Drugs
  - Medication Guides
  - Drug Safety Communications

FDA Drug Safety Communication: Codeine use in certain children after tonsillectomy and/or adenoidectomy may lead to rare, but life-threatening adverse events or death

The FDA has issued new information about this safety issue, see the FDA Drug Safety Communication issued 02-20-2013.

Antitüsif, Analjezik ilaç – Codein – CYP2D6 (KÜB-KT)

U.S. Department of **Health & Human Services**

a A A

A to Z Index | Follow FDA | FDA Voice Blog

SEARCH

U.S. Food and Drug Administration

Protecting and Promoting *Your* Health

Home | Food | Drugs | Medical Devices | Radiation-Emitting Products | Vaccines, Blood & Biologics | Animal & Veterinary | Cosmetics | Tobacco Products

Drugs

Home › Drugs › Drug Safety and Availability › Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers

Drug Safety and Availability

- Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers
- Index to Drug-Specific Information
- Approved Risk Evaluation and

FDA Drug Safety Communication: Reduced effectiveness of Plavix (clopidogrel) in patients who are poor metabolizers of the drug

- Safety Announcement
- Additional Information for Patients
- Additional Information for Healthcare Professionals
- Data Summary

Antitrombotik ilaç – Plavix – CYP2C19 (KÜB-KT)