Genetik Polimorfizmler ve İlişkili Hastalıklar

Doç. Dr. Özlem KURT ŞİRİN
Biokimya Anabilim Dalı

Sunum Akışı

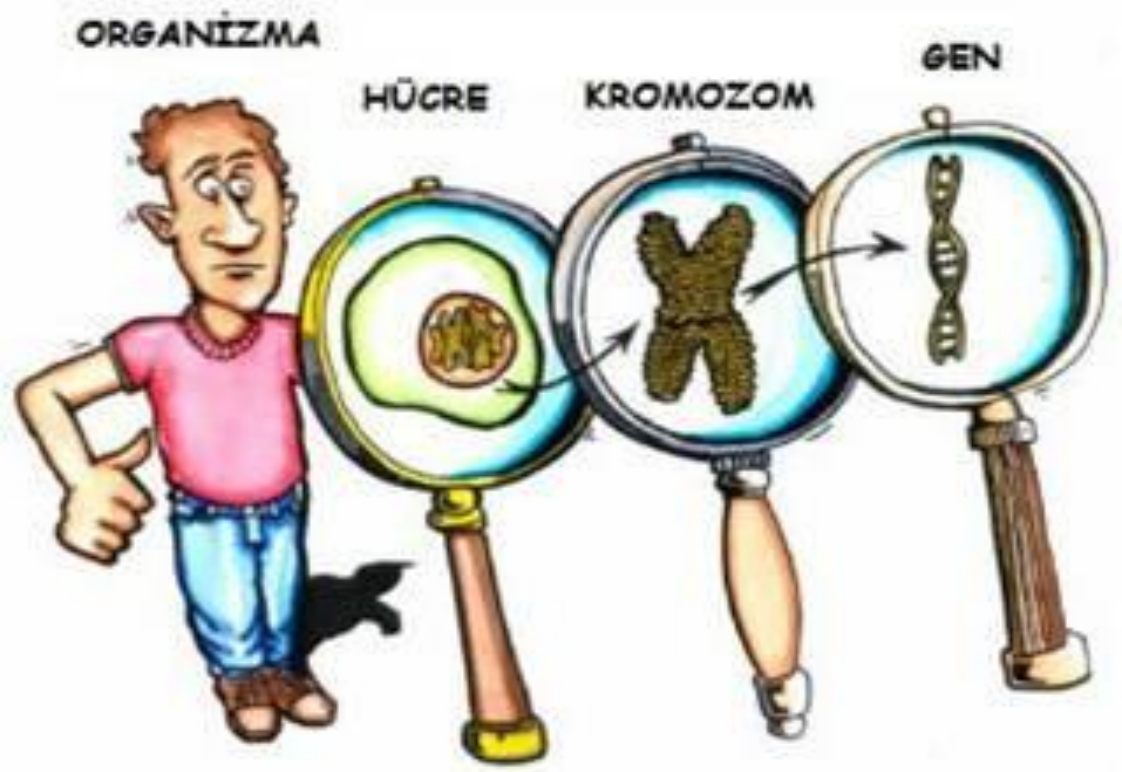
- Polimorfizm tanımı

  Tek nükleotit polimorfizmleri (SNP; Single nucleotide polymorphism)
- İlişkili hastalıklar
- Farmakogenetik

Genomu bir kitap olarak düşünürsek…

(Ridley, 2000)

- **Kromozom** olarak adlandırılan 23 bölümden oluşur.
- Her bölüm birkaç bin hikaye (**gen**),
- Her bir hikaye **ekzon** adı verilen paragraflardan (paragraf araları **intron**lar),
- Her paragraf **kodon** adı verilen kelimelerden,
- Her bir kelime ise **baz** adı verilen harflerden oluşur.



Herhangi iki bireyin DNA dizisi %99.9 aynıdır.

%0.1= ~$3x10^6$

nükleotid farklılığı sağlar.

Polimorfizm

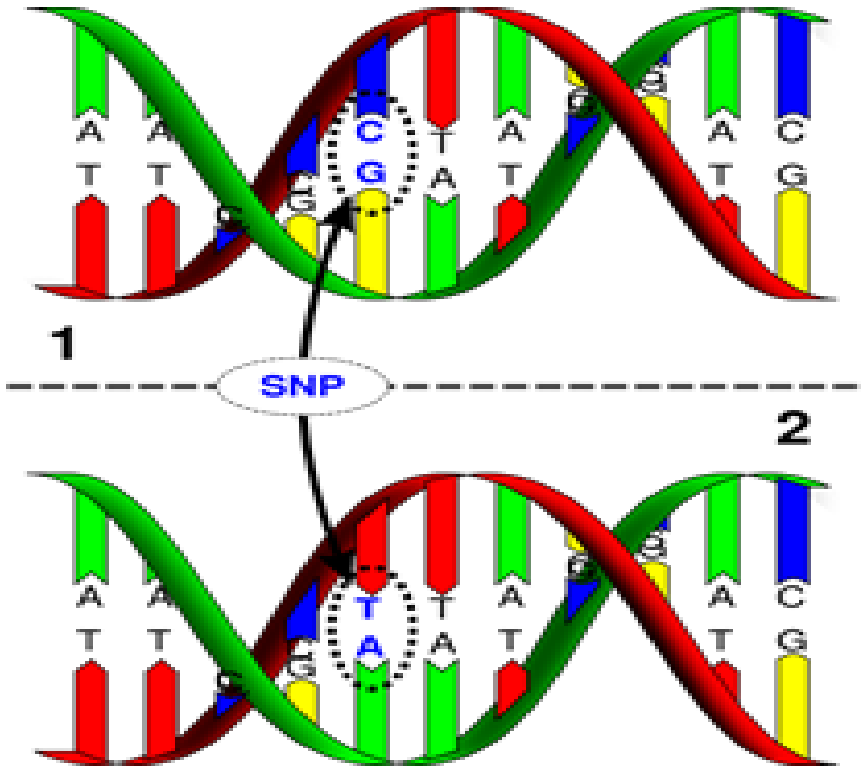
- Polimorfizm, bir populasyonda % 1’den daha yüksek sıklıkta görülen genetik farklılıklardır.

- Polimorfizmler, hastalık nedeni değildir, ancak hastalığa yatkınlık nedeni olabilirler.

- İnsan genomunda en çok bulunan polimorfizm tipi, **tek nükleotid polimorfizmleridir (SNP; Single nucleotide polymorphism).**

Tek nükleotid polimorfizmleri (SNPs)

- DNA sekansında tek bir nükleotidin (A; T; C veya G) farklı olmasıdır.
- Her 1000 bazda bir oluşan en basit genomik farklılıklarıdır.
- Çoğu selimdir; bazıları genin aktivitesini değiştirir.
- Hastalıklara yatkınlık ve ilaç cevabında majör etkiye sahiptir.



GAAATAATTAATGTTTTCCTTCCTTCTCCTATTTTGTCCTTTACTTCAATTTATTTATTTATTATTAATATTATTATTTTTTG
AGACGGAGTTTCACTCTTGTTGCCAACCTGGAGTGCAGTGGCGTGATCTCAGCTCACTGCACACTCCGCTTTCCTGG
TTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCTGAGTAGCTGGGACTACAGTCACACACCACCACGCCCGGCTAATTTTTG
TATTTTTAGTAGAGTTGGGGTTTCACCATGTTGGCCAGACTGGTCTCGAACTCCTGACCTTGTGATCCGCCAGCCTCT
GCCTCCCAAAGAGCTGGGATTACAGGCGTGAGCCACCGCGCTCGGCCCTTTGCATCAATTTCTACAGCTTGTTTTCTT
TGCCTGGACTTTACAAGTCTTACCTTGTTCTGCCTTCAGATATTTGTGTGGTCTCA[illegible]GTGTGCCAGTAGCTAAAA
ATCCATGATTTGCTCTCATCCCACTCCTGTTGTTCATCTCCTCTTATCTGGGGTC[illegible]CA/CT[illegible]TCTCTTCGTGATTGCATT
CTGATCCCCAGTACTTAGCATGTGCGTAACAACTCTGCCTCTGCTTTCCCAGGC[illegible]TGGGGTGCTGTTCATGCC
TCAGAAAAATGCATTGTAAGTTAAATTATTAAAGATTTTAAATATAGGAAAAAAGTAAGCAAACATAAGGAACAAAAA
GGAAAGAACATGTATTCTAATCCATTATTTATTATACAATTAAGAAATTTGGAAACTTTAGATTACACTGCTTTTAGAG
ATGGAGATGTAGTAAGTCTTTTACTCTTTACAAAATACATGTGTTAGCAATTTTGGGAAGAATAGTAACTCACCCGAA
CAGTGTAATGTGAATATGTCACTTACTAGAGGAAAGAAGGCACTTGAAAAACATCTCTAAACCGTATAAAAACAATTA
CATCATAATGATGAAAACCCAAGGAATTTTTTTAGAAAACATTACCAGGGCTAATAACAAAGTAGAGCCACATGTCAT
TTATCTTCCCTTTGTGTCTGTGTGAGAATTCTAGAGTTATATTTGTACATAGCATGGAAAAATGAGAGGCTAGTTTATC
AACTAGTTCATTTTTAAAAGTCTAACACATCCTAGGTATAGGTGAACTGTCCTCCTGCCAATGTATTGCACATTTGTGC
CCAGATCCAGCATAGGGTATGTTTGCCATTTACAAACGTTTATGTCTTAAGAGAGGAAATATGAAGAGCAAAACAGT
GCATGCTGGAGAGAGAAAGCTGATACAAATATAAATGAAACAATAATTGGAAAAATTGAGAAACTACTCATTTTCTAA
ATTACTCATGTATTTTCCTAGAATTTAAGTCTTTTAATTTTTGATAAATCCCAATGTGAGACAAGATAAGTATTAGTGAT
GGTATGAGTAATTAATATCTGTTATATAATATTCATTTTCATAGTGGAAGAAATAAAATAAAGGTTGTGATGATTGTTG
ATTATTTTTTCTAGAGGGGTTGTCAGGGAAAGAAATTGCTTTTTTTCATTCTCTCTTTCCACTAAGAAAGTTCAACTATT
AATTTAGGCACATACAATAATTACTCCATTCTAAAATGCCAAAAAGGTAATTTAAGAGACTTAAAACTGAAAAGTTTA
AGATAGTCACACTGAACTATATTAAAAAATCCACAGGGTGGTTGGAACTAGGCCTTATATTAAAGAGGCTAAAAATTG
CAATAAGACCACAGGCTTTA[illegible]GCTTTAAACTGTGAAAGGTGAAACTAGAATGAATAAAATCCTATAAATTTAA
ATCAAAAGAAAGAAACAAA[illegible]T A/G A[illegible]ATTAAAGTTAATATACAAGAATATGGTGGCCTGGATCTAGTGAACATATAGT
AAAGATAAAACAGAATATTT[illegible]AATCCTGGAAAATCTTTTGGGCTAACCTGAAAACAGTATATTTGAAACTATTT
TTAAAATGCAGTGATACTAGAAATATTTTAGAATCATATGTA

Rastgele seçilen iki birey arasında, kromozom 7’ye ait DNA dizisinin bir kısmının karşılaştırılması (2200 nükleotid içerisinde 2 adet SNP görülmektedir).

SNP etkileri

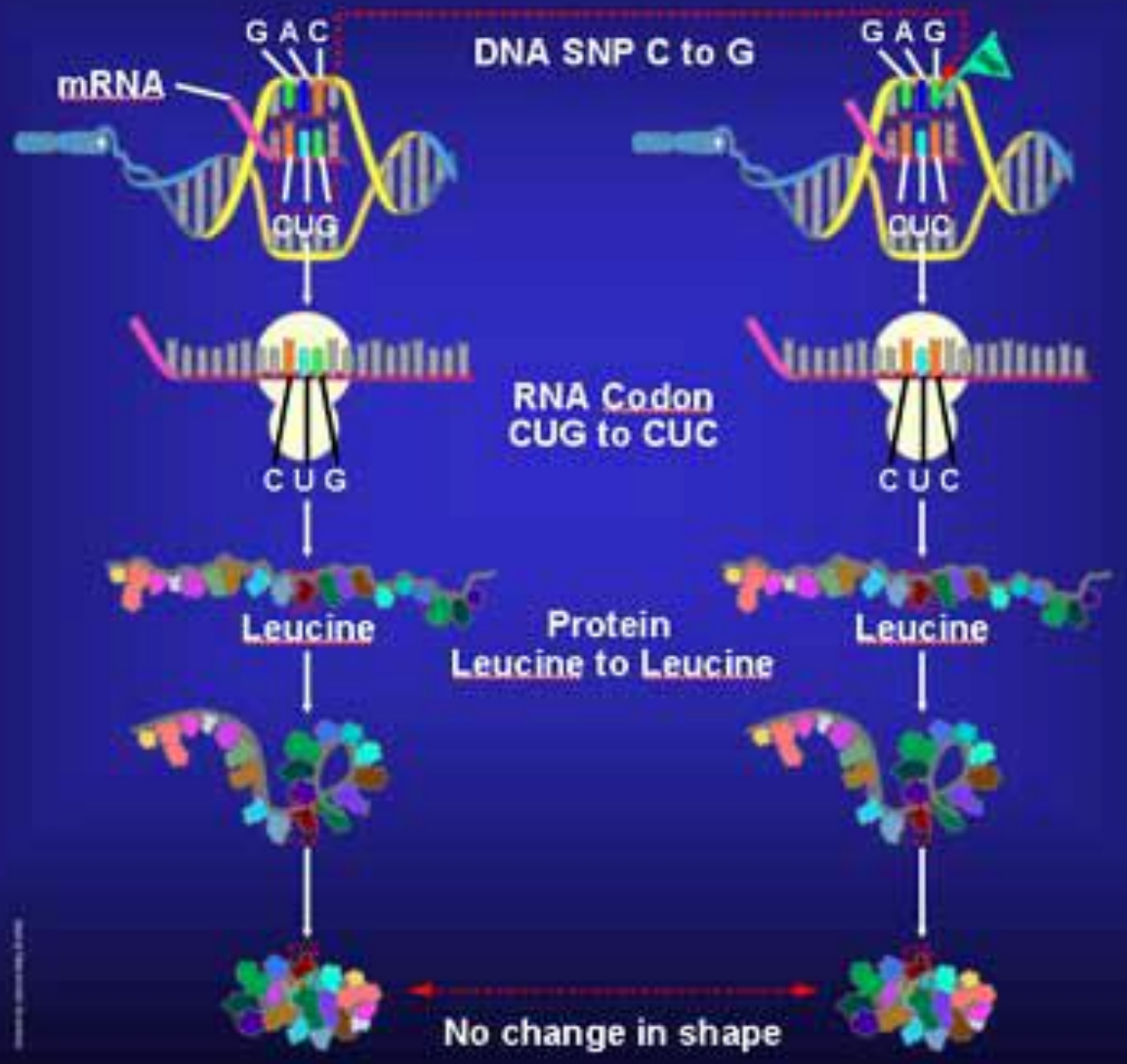
- **Sessiz SNP'ler:** Gen fonksiyonlarını etkilemezler. SNP'lerin çoğu bu gruba dahildir.

- **Protein fonksiyonunu etkileyen SNP'ler:**

  Direkt etki: Amino asit dizisini değiştirirler.

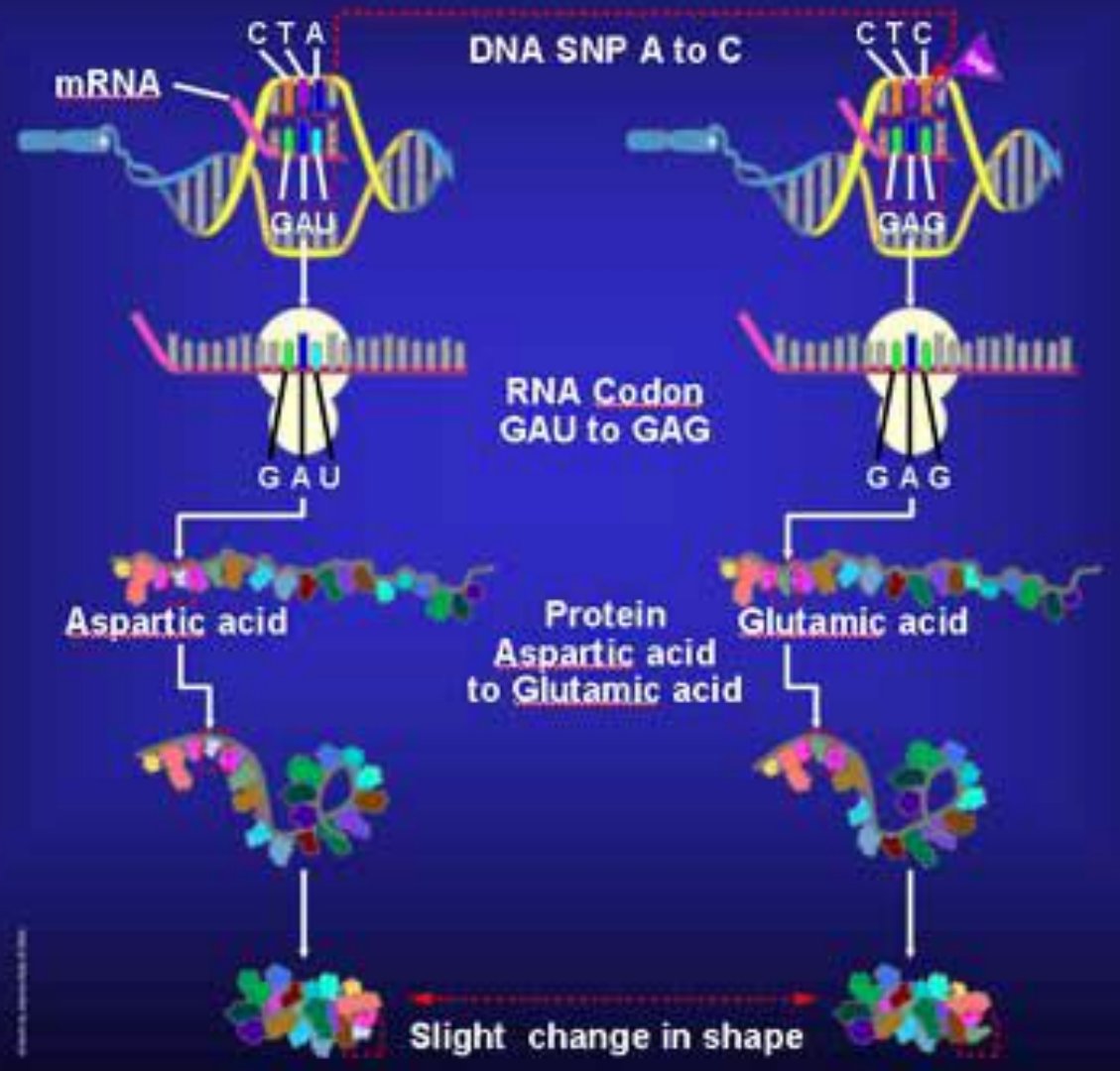
  İndirekt etki: Regülatör dizinin fonksiyonunu değiştirirler.

SNPs in Coding Regions - No Changes in Protein



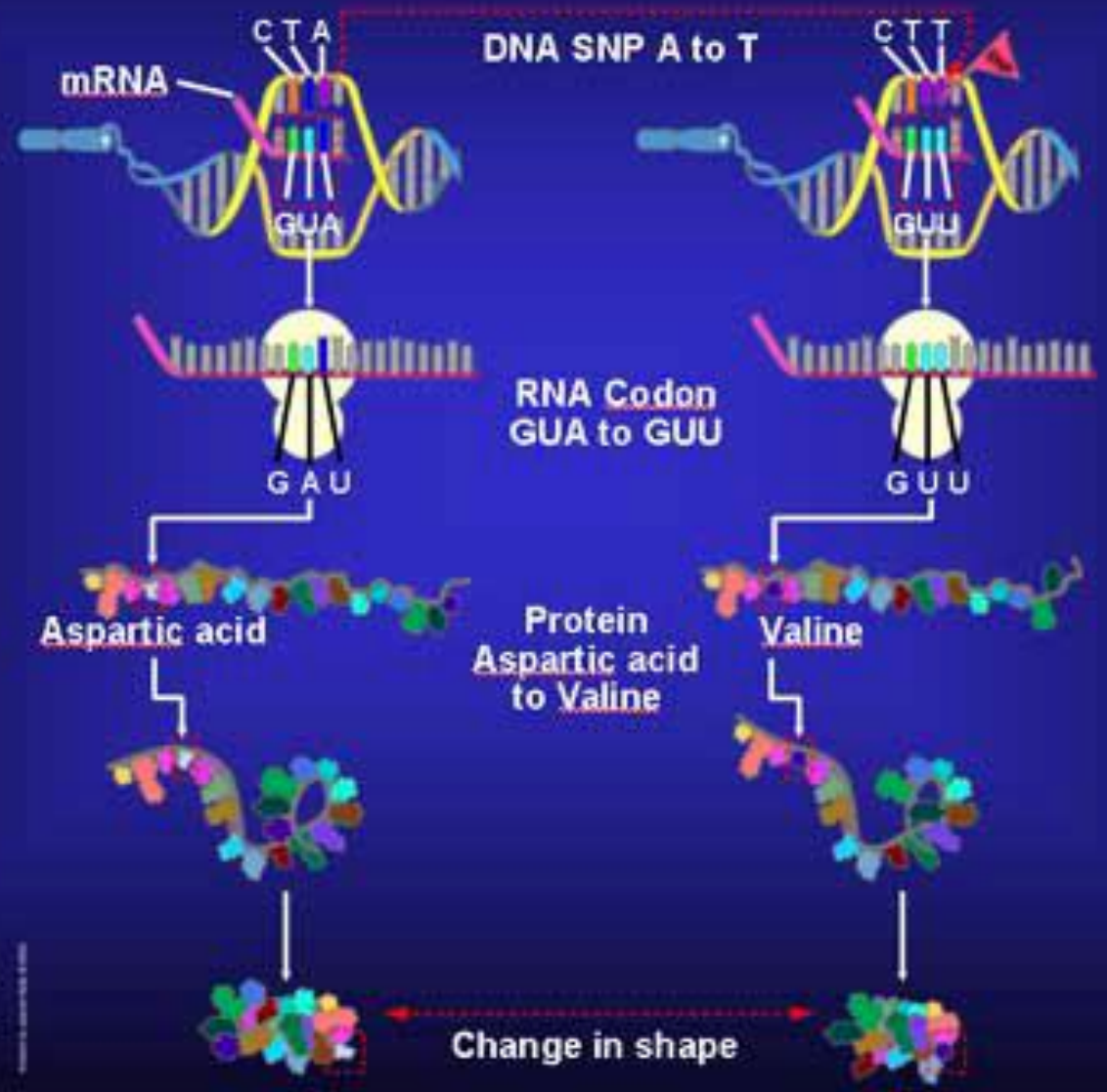
NATIONAL CANCER INSTITUTE

SNPs in Coding Regions - Subtle, Harmless Changes in Protein



NATIONAL CANCER INSTITUTE

SNPs in Coding Regions - Harmful Changes in Protein - Mutations



NATIONAL CANCER INSTITUTE

SNP verilerinin uygulama alanları

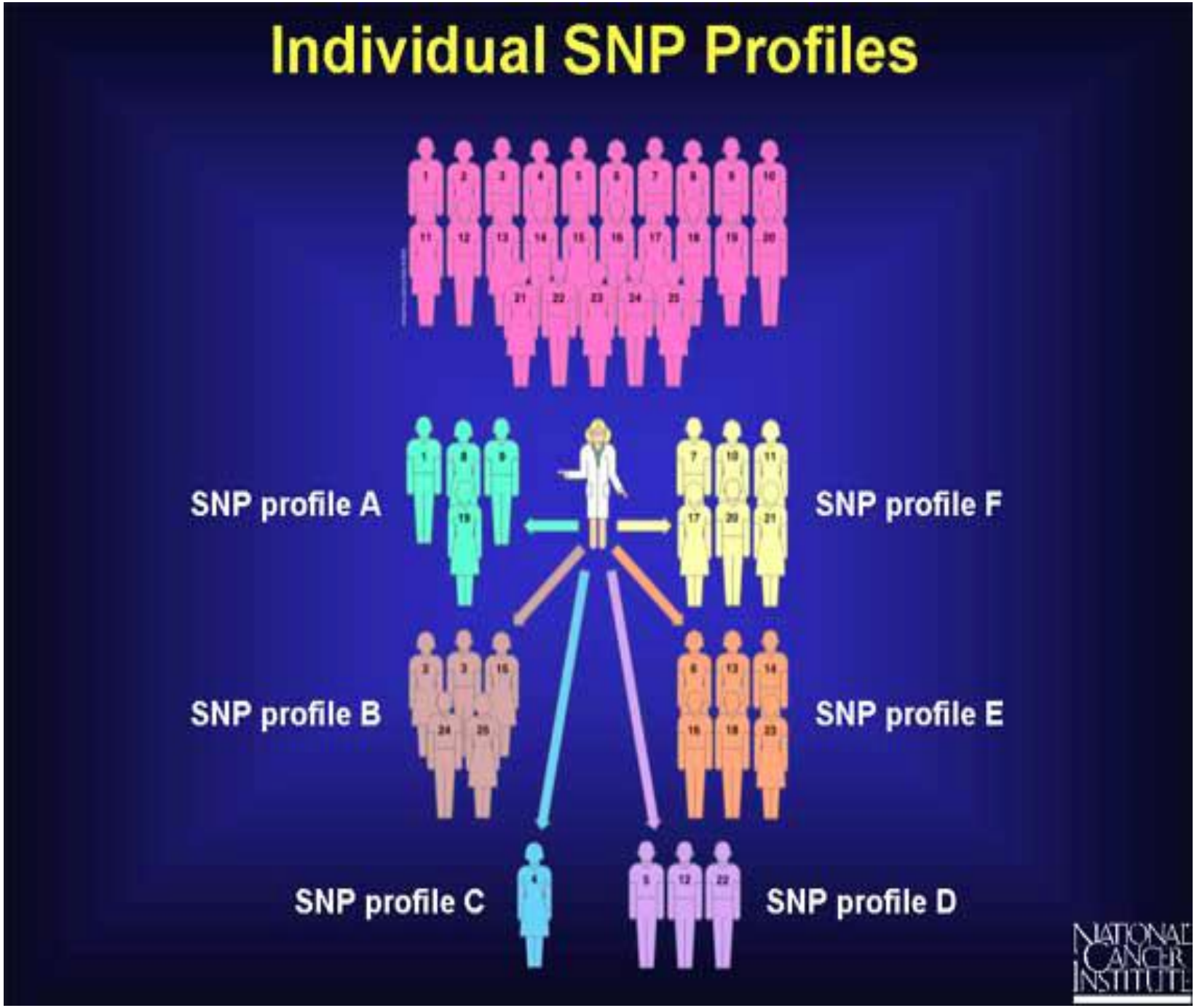
- Tanı ve risk profillemesi
- Aday gen tayini ve haritalaması
- Polimorfizm testleri ve epidemiyolojik çalışmalar
- Farmakogenetik
- Adli genetik

SNP ve ilişkili hastalıklar

- Epidemiyolojik ve biyomedikal araştırmalarda farklı popülasyonlardan hasta ve sağlıklı kontrol gruplarında SNP tayini ve karşılaştırılması yapılmaktadır. Bu hastalıklar arasında **çeşitli kanser türleri, kardiyovasküler hastalıklar, kronik hastalıklar, Alzheimer ve migren** bulunmaktadır.

- Çeşitli hastalıklara özgü SNP profilleri çıkarılmıştır.

- Bu profiller kullanılarak hastalıklara yatkınlık taraması yapmak mümkündür.



Farmakogenetik

- Farmakogenetik, ilaca verilen yanıtın genetik yapıya göre bireyler arasında farklılık göstermesi ve buna bağlı olarak ilaç etkinliğinin değişmesini inceleyen bir bilim dalıdır.

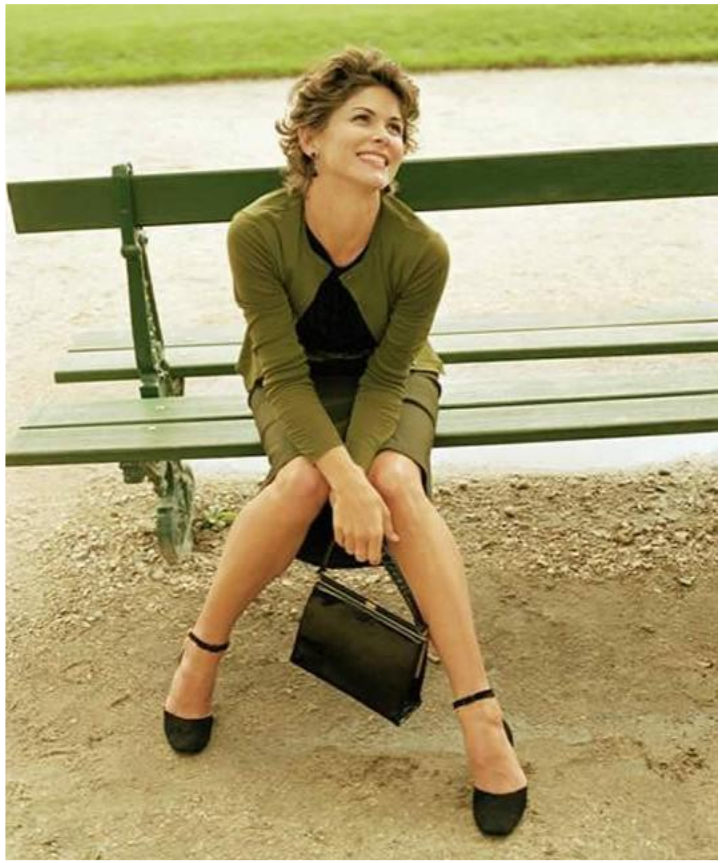
İlacın yanıtı ve istenmeyen etkisi ile ilişkili faktörler

Tanı

Çevre

Hasta uyumu

Yaş



Sağlık durumu

Diyet

Yaşam biçimi

Genetik farklılıklar

Diğer ilaçlar

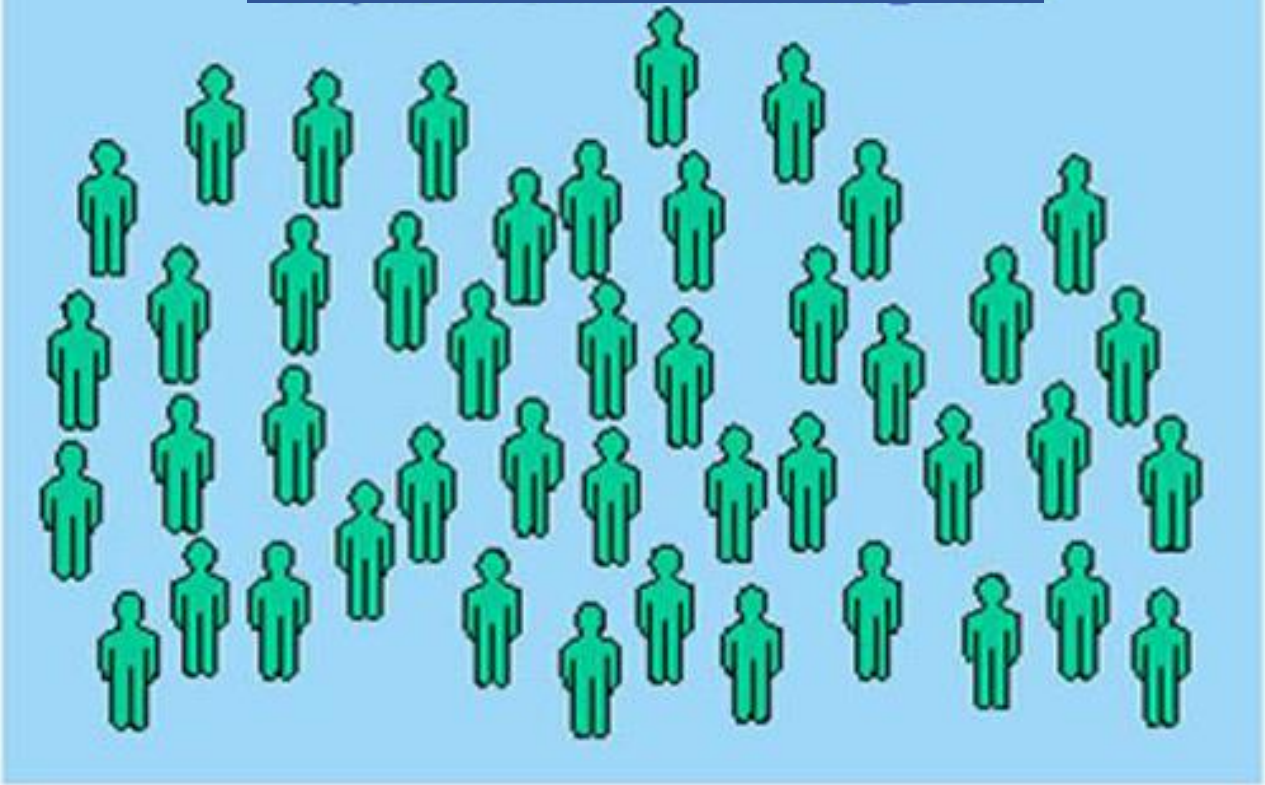
Doz

- **Genetik faktörler**, ilaca yanıtta bireysel farklılıkların % 20-40'ından, istenmeyen etkilerin % 50'sinden sorumludur.

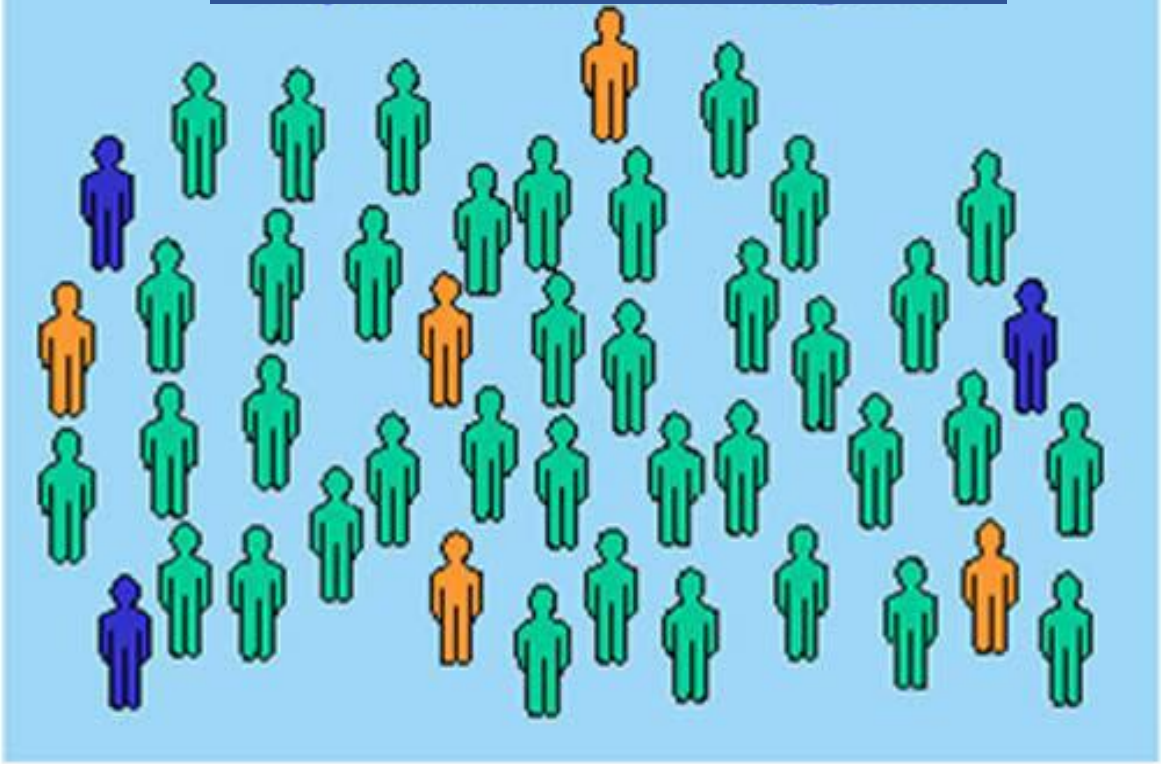
SNP’ler ve Farmakogenetik

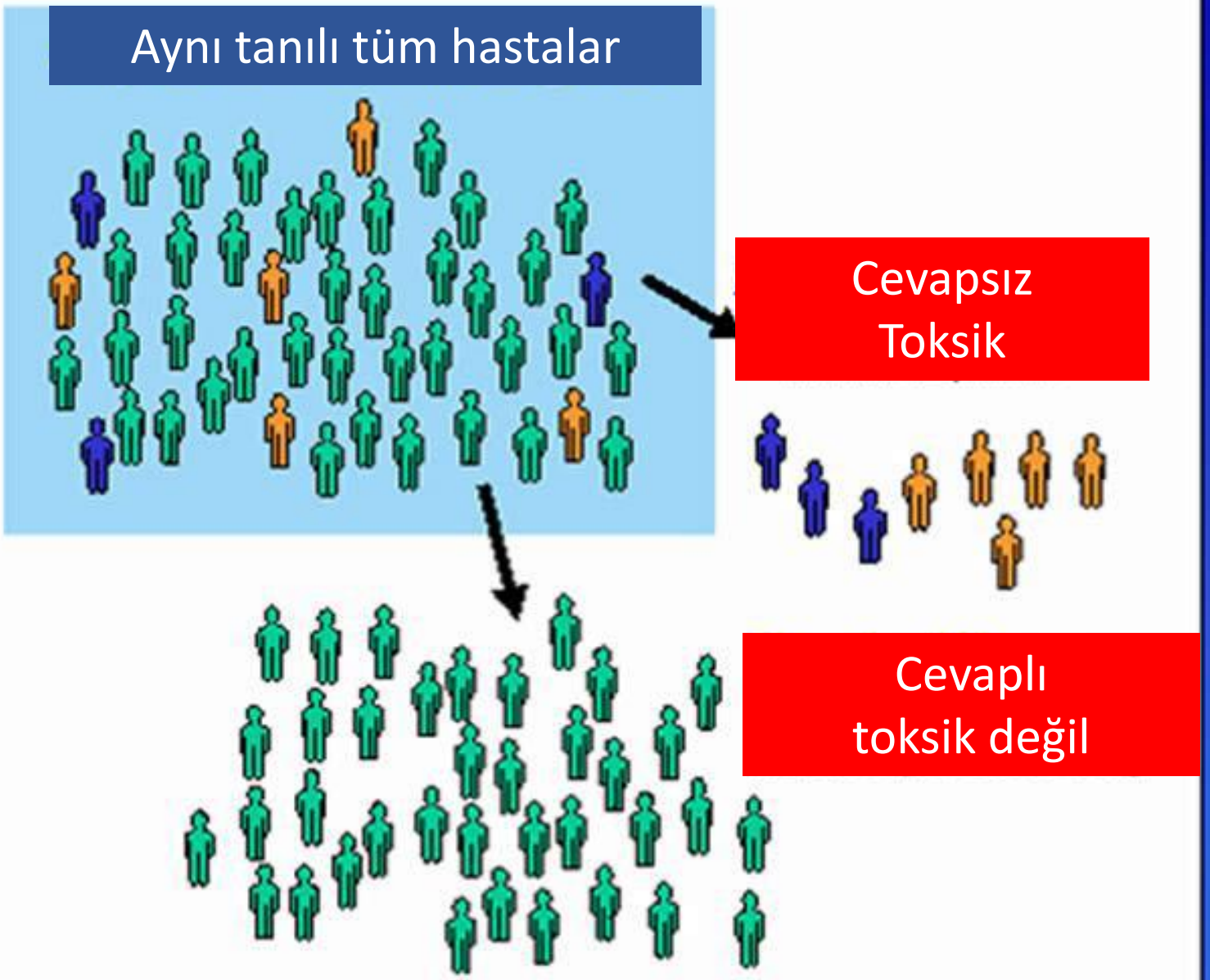
- Bireylerin ilaçlara duyarlılığı ve yan etkilerin değerlendirilmesi
- Hastanın genotipine göre bireysel tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi
- Yeni terapötik hedeflerin belirlenmesi

Aynı tanılı hastalar



Aynı tanılı hastalar




Aynı tanılı tüm hastalar
Cevapsız
Toksik
Cevaplı
toksik değil

Patients with same condition
DNA
Profiling
Good responders
No Responders
Bad side effects

İlaç etkisi genetik polimorfizme göre üç şekilde değişiklik gösterir:

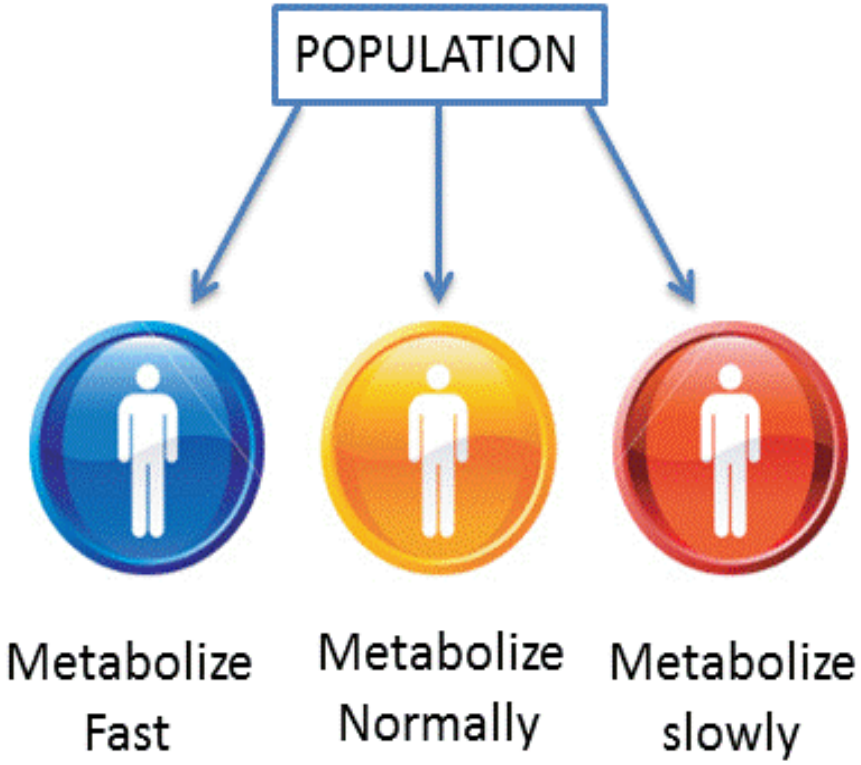
1. İlaç metabolizma hızının genetik polimorfizm sonucu değişmesi

İlaç metabolize eden enzimlerin sentez hızı ve/veya niteliği değişir:

Enzimi sentez ettiren gen yoksa veya inaktif ise, bu enzim üzerinden ilaç metabolize edilemez.

Eğer enzim kısmen sentez ediliyorsa, metabolizma hızı azalır.

Nadiren de enzim sentezi artabilir, ilaç çok hızlı metabolize edilebilir.



İlaçların metabolizması ile ilişkili genler

- Tiopurin metil transferaz (TPMT)
- Dihidropirimidin dehidrogenaz (DPD)
- Bazı Sitokrom P450 enzim polimorfizmleri (CYP2D6, CYP2C, CYP2A6, CYP1A2 polimorfizmi)
- Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR)
- N-asetil transferaz (NAT)
- UDP glukuroniltransferaz (UGT1 ve UGT2)
- Multi-drug direnç geni (MDR1)
- DNA hasar onarım geni (ERCC1)
- Hipoksantin guanin fosforibozil transferaz (HGPRT) enzim eksikliği
- Psödokolinesteraz polimorfizmi (Süksinilkolin apnesi)
- Paraoksonaz polimorfizmi
- COMT (Katekol-O- metiltransferaz) polimorfizmi

Polimorfizm-İlaç İlişkisi

GEN	İLAÇ	SONUÇ
TPMT	6-MP(6-merkaptopurin)	Hematolojik yan etki, ölüm
DPD	5-FU (5-florourasil)	5-FU toksisitesi
UGT1A1	İrinotekan	Metabolizma ve toksisite, ölümcül nötropeni
MTHFR	MTX (Metotreksat)	Toksisite riski

2. İlacın etki şeklinin değişmesinin eşlik ettiği durumlar

Genetik nedenler, ilaç etkisini değiştiriyor!

- Glukoz-6-P dehidrojenaz (G6PD) eksikliği:

Alyuvarlarında bu enzimi eksik olan kişilerde, oksidan özellik gösteren birçok ilaç (Sıtma ilaçları-Primakin, pentakin, analjezik ilaçlar-Aminopirin, profenazon, sulfonamidler vb.) akut hemolize neden olur. Bu enzim eksikliğinin derecesinin kişiler arasında değişiklik gösteren çeşitli varyantlarının olduğu ve bu kişilerin oksidan ilaçlara duyarlılığının farklı olduğu gösterilmiştir.

- Herediter methemoglobinemi ve hemoglobinopatiler: Alyuvarlarında methemoglobin redüktaz enzimi bulunmayanlar, hemoglobini methemoglobine çevirme özelliği olan ilaçları (nitritler, asetaminofen gibi) aldıklarında, kolayca methemoglobinemi ve buna bağlı siyanoz oluşur.

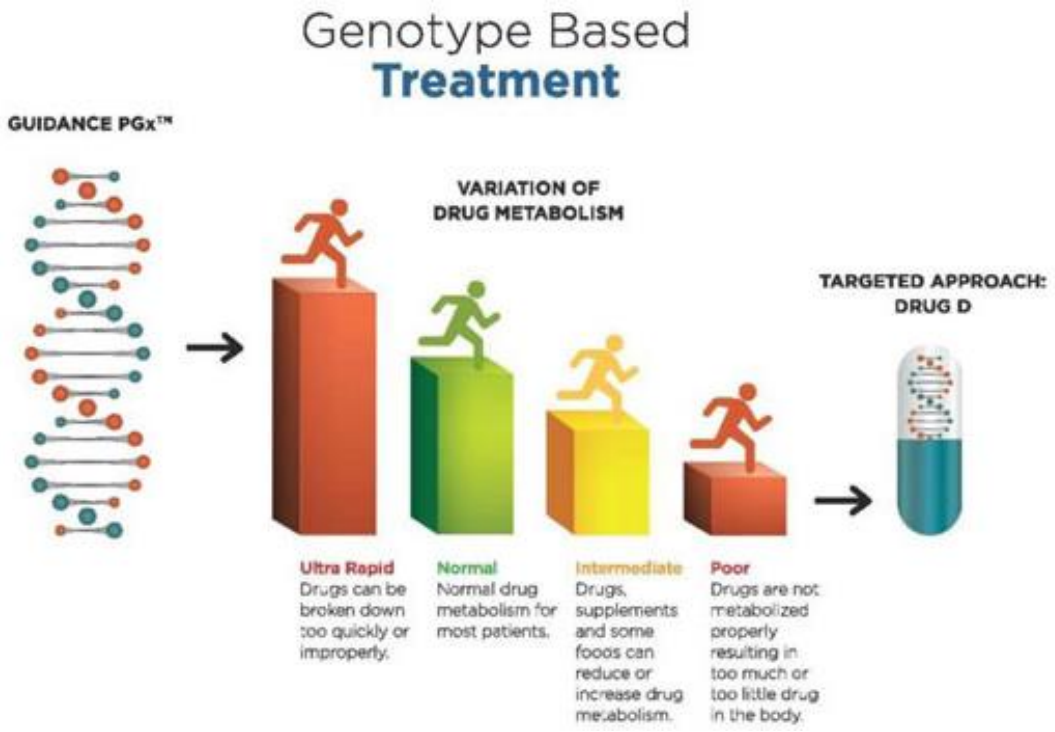
3. Enzimlerin indüklenme ve inhibisyon eğilimlerinin genetik farklılığına bağlı durumlar (ilaç etkileşmesinin genetiğe göre değişmesi)

- Karaciğerde mikrozomal enzimleri indükleyen fenobarbital ile tedavi edilen insanlarda mikrozomal enzimlerin indüklenme derecesinin ve buna bağlı olarak bazı ilaçların eliminasyon yarılanma ömürlerindeki kısalmanın kişiler arasında farklı olduğu saptanmıştır.

- Ör. Hepatik porfiria hastalığı. Bu hastalar barbitürat, sulfonamid gibi ilaçlar aldıklarında, porfirin ve hem sentezinde hız kısıtlayıcı basamağı oluşturan delta-aminolevülinik asid (δ-ALA) sentetaz enzimi indüklenir, hem sentezi artar ve hastalık daha da şiddetlenir.

Farmakogenetiğin avantajları

- Daha etkili ve emin ilaç kullanımı
- İyileşme sürecinde hızlanma
- Genetik özelliğe göre doz ayarlama
- Gelecekteki hastalığın bilinmesi, uygun takip ve profilaktik tedavi
- İlaç keşfi ve ruhsatlanmasında hızlanma
- Kullanılan ilaç sayısında azalma



Farmakogenetiğin gelişiminin önündeki engeller

- Genetik farklılıklar karmaşık bir mekanizma
- İlaç seçenekleri sınırlı
- Yaygın kullanılan ilaçlarda pazarın daralması
- Doktorların genotipleme istemek zorunda kalması
- Henüz genotipleme teknolojisinin standartlaşmamış olması

Sonuç olarak,

- Genetik polimorfizmler, tıpta bazı hastalıklara karşı duyarlılıkta kişisel farklılıkların belirlenmesini sağlar. Bazı polimorfizmler bir hastalık riskini arttırırken, bazıları azaltabilmektedir.

- Yapılacak çalışmalarla, hastalık gelişimi ya da hastalığa yatkınlıkla ilgili genlerin ve polimorfizmlerin belirlenmesi, pek çok hastalığın erken tanı ve tedavisinde yararlı olacaktır.

Kaynaklar

- Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Prof.Dr. S. Oğuz Kayaalp.
- Ekmekçi, A., Konaç, E., Önen, H.İ., Gen Polimorfizmi ve Kansere Yatkınlık, Marmara Medical Journal 2008; 21(3); 282-295.
- Farmakogenetik- Hastalık ve Gen Tedavisi, Prof. Dr. E. Ferda Perçin, Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi, 2007.
- Farmakogenetik, Dr. Pınar Saip, Tıbbi Onkoloji Derneği İlaç Etkileşimleri Kursu