



Prof. Dr. E. Ferda PERÇİN,

1964 yılında Tokat'da doğdu. İlk öğrenimini İstanbul'da tamamladı ve 1988 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesinden mezun oldu. Sivas SSK Hastanesinde pratisyen hekim olarak görev yaparken; 1989 yılında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalında doktora eğitimine başladı. Aynı bölümde 1990 yılında araştırma görevlisi, 1994 yılında öğretim görevlisi oldu. 1997 yılında Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalında yardımcı doçent kadrosuna atanan Dr. Perçin 1999 yılında Tıbbi Genetik Doçenti oldu.

1995 yılında dünya literatürüne geçmiş yeni bir Sendrom tanımladı. TÜBİTAK-NATO bursu ile gittiği Amerika Birleşik Devletlerinde (1998-1999 UCONN Health Cen-

ter) Otozomal Resessif Mikroftalmi'den sorumlu genin (CHX10) bulunmasında görev aldı. Ayrıca Otozomal Resessif Robinow Sendromu'nun genetik haritalaması ve hastalıktan sorumlu ROR2 genindeki mutasyonun saptanması projesinde yer aldı. NIH bursu ile gittiği Amerika Birleşik Devletlerinde (2000-2001 UCONN Health Center) glokom ve mikroftalmi'nin genetik haritalaması projelerinde çalıştı. 1998 yılında yeni bir tip Sindaktili ailesi tanımladı ve şimdi Tip IX Sindaktili olarak bilinen hastalığın kromozomal lokalizasyonun bulunmasında görev aldı. Yurt içi ve yurt dışında yayınlanmış 55 adet bilimsel yayını olan Dr. Perçin'in araştırmaları, uluslararası kitap ve dergilerde 150'nin üzerinde atıf almıştır. Halen, 2004 yılında göreve başladığı Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı başkanlığı görevine devam etmektedir.

Prof. Dr. E.Ferda Perçin evli ve bir kız çocuk annesidir.

FARMAKOGENETİK

*J*ılaca yanıtta değişkenlik olduğunu fark eden farmakologlar, bir ilacın etkinliğini, populasyonun %50 sinde beklenen etkisini gösterdiği dozla ifade ederler. Çünkü reçete edilen ilacın belirli bir dozunu alan bireyler arasında sıklıkla etkinin değiştiği görülmektedir. Bugünkü bilgilerimize göre; bu durumun nedeni, her bir bireyin kendine has "farmakogenetik profili" olmasıdır. Hastaların tedavisinde hedef, kullanılan ilacın "tedavi edici plazma düzeyine ulaşması"dır. Eğer ilacın dozu çok az, doz aralığı yetersiz, ilacın biyoyararlılığı düşük veya metabolize olması ve atılımı hızlı ise; ilacın plazma konsantrasyonları

minimum efektif konsantrasyonlara ulaşamayacaktır. Bu da beklenen tedavinin yetersizliği olarak karşımıza çıkacaktır. Aksine, ilacın dozu çok fazla, doz aralığı kısa, metabolize olması ve atılımı hızlı ise; bu ilaç yan etkilere neden olacaktır.

Farmakogenetik, genetik temelli ilaca yanıt değişikliklerini inceleyen, biyokimyasal genetiğin özel bir alanıdır ve genetik varyasyonlara bağlı olarak ilacın vücutta emilimi (yavaş- hızlı), metabolize edilmesi (yavaş-hızlı-çok hızlı), ilacın etki yeri reseptörleri (tam-yetersiz), ilacı ve metabolitlerini atma (yavaş-hızlı) yeteneğindeki farklılıkları

inceler. Özetle, bireyler arasındaki farmakokinetik veya farmakodinamik varyasyonların tümü genetik farklılıklar olarak yorumlanır. Genetik faktörler; ilaca yanıtta bireysel farklılıkların %20-40 kadarından, yan etkilerin %50'sinden sorumludur. İlaç-ilaç ve ilaç-besin etkileşimleri de çevresel faktörler olarak rol oynar. Tüm farmakogenetik farklılıklar, poligenik ve multifaktöriyel özelliklerdir. Yani en az iki major gen, yüzlerce modifiye edici gen ve çevresel etkenler söz konusudur.

Farmakogenetikte kullanılan temel yöntemler; klinik gözlem ile ilaca verilen yanıtın farklılığının saptanması, aile ve ikiz çalışmaları ile genetik ve çevresel faktörlerin etki oranlarının belirlenmesi, ilgili genlerin ve onların polimorfizmlerinin/mutasyonlarının belirlenmesi, sonuç olarak ta genotip fenotip karşılaştırmalarını kapsar. İnsan genomunun birkaç bin metabolize edici gen içerdiği düşünülmektedir.

Genotip, organizma tarafından taşınan kodlanmış kalıtsal bilgidir. Genotipteki varyasyon (polimorfizm/mutasyon) farmakogenetiğin temelidir ve ilgilenilen popülasyonlarda varyasyonun sıklığı, varyasyonun lokalizasyonu ve tipi, genomdaki tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler), tekrar sayısı, delesyonlar gibi dizi farklılıkları ile ölçülür. Bu genetik varyasyon kullanılan ilaçlardan bağımsız bir durumdur, fakat ilaçlara cevaptaki farklılıklar için temel oluşturur. İnsan genomu; üç milyar baz çifti, 10 000 000 tek nükleotid polimorfizmi içerir, bunlardan 10 000 kadarı da farmakogenetik ile ilgili polimorfizmlerdir. Nereye deyse hemen hemen bütün tedavi edici ajanların

metabolize edilmesinde görev alan "Faz I" ve "Faz II" enzimlerin yanı sıra hücrenin transport sistemleri ve reseptörlerindeki polimorfizmler ilacın yanıtında değişikliğe neden olacaktır (Tablo 1-2).

İnsan genom projesi, genomik bilginin yararlı bir şekilde farmakogenetik problemlere uygulanabileceğini ortaya koymuş, farmakogenomik adlı yeni bir alan yaratmıştır. Yeni ilaçların tasarımı, büyük ölçüde genlerle ilişkili bilgilerden etkilenecektir. İnsan genomunun, yüksek dansiteli haritalarını çıkarmak (Ör. SNP), günümüzde pahalı olsa bile gelecekte uygulanabilecek yöntemlerden biridir. Uygulandığı takdirde; ilaç kullanmaya aday bireylerin farmakogenetik profilleri çıkarılabilecek, bireyde bu ilacın metabolizmasını etkileyen spesifik alellerin varlığı ya da istenmeyen reaksiyon geliştirme riski bulunanların, tehlikeli olabilecek olan ilaçları kullanmaktan kaçınmaları sağlanabilecektir.

Tablo 1: İlacın Yanıtını Değiştirebilen Polimorfik Yapılar

Enzimler (Faz I ve Faz II)	Faz I enzimleri; Sitokrom P450 enzimleri (CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6....), alkol dehidrogenaz, dihidropirimidin dehidrogenaz Faz II enzimleri; N-asetil transferazlar (NAT), UDP-glukuroniziltransferazlar (UGT), Glutasyon-S-Transferazlar (GST)
Reseptörler	seratoninerjik, dopaminerjik
Transport sistemleri	p-glikoprotein

Tablo 2: Sitokrom P450 Enzimlerinin Substrat Örnekleri

P450 enzimi	Substrat
CYP2C9	Fenitoin, tolbutamid, varfarin
CYP2C19	Omeprazol, proguanil, diazepam, propranolol, S-mefetionin, heksobarbital, imipramin
CYP2D6	Antiarritmikler, antihipertansifler, β blokörler, MAOI, morfin türevleri, antipsikotikler

Farmakogenetik hastalıklar için değişik sınıflandırmalar yapılmaktadır. Bunlardan birisi de hastalıkların nedenlerine göre yapılan sınıflandırmasıdır.

1- Az enzim/defektif protein, (Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz (G6PD), P450 monooksijenazlar, Tiopürin metiltransferaz, sürfaktan protein eksiklikleri ve akciğer toksisitesi vb.)

Farmakokinetik ve Farmakodinamik süreçlerin tümünün sonucu: tedavi etkisi, tedavi edememe veya yan etki olarak karşımıza çıkar;

İlaçlar



Farmakokinetik

Bir ilacın absorpsiyonu, dağılımı, metabolizması veya atılımını içeren süreçlerdeki genotipik varyasyonlar, ilaç kullanımında değişikliklerle sonuçlanabilir. İlacın veya onun metabolitlerinin konsantrasyon seviyelerindeki varyasyonlara yol açan polimorfizmlerle ilgilidir.

Ör. CYP2C9 genindeki varyasyon kan Warfarin seviyelerini etkiler

**Absorpsiyon
Dağılım
Metabolizma
Atılım**



Farmakodinamik

İlacın hedefindeki genetik varyasyonlar bir organizmanın bir ilaca cevabında ölçülebilir farklılıklara neden olabilir. Bu varyasyonlar bir veya daha çok gen ile ilişkili olabilir.

Ör. Fenilefrin'e vasküler cevapta varyasyon NOS3 genindeki varyasyonlarla ilişkilidir.

**Hedefe ulaşma
Etki mekanizması
İlaç cevabı**

Etki yeri

Reseptörler
İyon kanalları
Enzimlerin genotipik yapılarına bağlı değişen fonksiyonları



Farmakolojik etki

Tedavi Toksisite

- 2- **Reseptör, transporter veya kanal proteinlerinde değişiklik**, (östrojen direnci, malign hipertermi, dopamin reseptörleri, tüberküloza ve diğer enfeksiyonlara direnç vb.)
- 3- **Fazla enzim**, (Dihidrofolat redüktaz fazlalığı; metotreksat ve 5-florourasile direnç, Porifiriler vb.)
- 4- Etiyolojisi bilinmeyen grup, (kortikosteroid ile indüklenmiş glokom, Fenitoin'e bağlı dişeti hipertrofisi, oral kontraseptif kullanıcılarında serebral ven trombozu için artmış risk)

Farmakogenetik Hastalık Örnekleri

Malign Hipertermi

Malign hipertermi, otozomal dominant geçişli, sık kullanılan ve inhalasyon yolu ile alınan anestetiklere (halotan gibi) ve süksinilkolin gibi kas gevşeticilere karşı, vücut ısısında aşırı artış, devamlı kas kontraksiyonu ve hiperkatabolizma ile karakterize istenmeyen bir yanıttır. Sık olmasa bile anesteziye bağlı önemli ölüm nedenlerinden biridir.

Bu hastalıktaki temel fizyolojik anormallik, kas sarkoplazmasında iyonize kalsiyum düzeyinin artmasıdır. Bu yükseklik, kaslarda sertlik, vücut ısısında yükselme, ağır kas hasarını düşündüren serumda kreatinin fosfokinaz (CPK), fosfat ve potasyum yükselmesine yol açar. Ayrıca şiddetli laktik asidoz da görülür.

Malign hipertermili hastaların %50 kadarında kalsiyum iyon serbestleştirme kanalını kodlayan Ryanodine Receptor (RYR1) geninde mutasyon vardır. RYR1 geni 19'uncu kromozom üzerinde yer almaktadır (19q13.1) (MSH1: Malignant Hypertermia, Susceptibility 1). Malign hipertermi için başka lokuslar da bulunmuştur MSH2 (kromozom 17q), MSH3 (kromozom 7q), MSH4 (kromozom 3q), MSH6 (kromozom 5p), ve MSH5'in (kromozom 1q32) ise dihidropiridin reseptörü α -1 alt ünitesini kodlayan CACNL1A3 genindeki mutasyon nedeni ile olduğu saptanmıştır.

Anestezi alması gereken riskli bireylerde çok dikkatli olunması gerektiği açıktır. Klinik olarak çok ayırt edilemeyen etkilenmiş bireyler için kas güçsüzlüğü ve yüksek CPK düzeylerini incelemek yararlı olabilir. Dantrolene sodyum beklenmeyen yanıtın şiddetini azaltmada etkilidir. Riskli hastalara alternatif bir başka anestetik ilaç kullanılabilir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından cerrahi öncesi profilaktik olarak dantrolenin oral alımı önerilmektedir.

Süksametonyum Duyarlılığı

(Psödokolinesteraz eksikliği, butirilkolinesteraz eksikliği)

Süksametonyum (süksünilkolin), genel anestezi trakeal intübasyonu kolaylaştırmak için nöromusküler blokajı indüklemeye kullanılan bir ilaçtır ve plazmada psödokolinesteraz tarafından metabolize edilir. Normalde bu çok çabuk olur ve nöromusküler blokaj 5 dakikadan daha az sürer. Bazı psödokolinesteraz varyantları (BChE)

için homozigot veya compound heterozigot olan hastalar duyarlılığı ve miktarı azalmış anormal bir psödokolinesteraza sahiptir. Bu varyantları taşıyan bireyler, süksametonyum ile karşılaştıklarında yapay solunum desteği gerektiren belirgin şekilde uzamış nöromusküler blokaj ve paralizi geliştirir. Çok duyarlı kişilerde apne 3 güne kadar uzayabilir. Bu bireyler normalde tamamen asemptomatiktir. Otozomal resessif kalıtımın sözü konusu olduğu durumun ciddiyeti nedeni ile aile üyeleri biyokimyasal ve hatta mümkünse moleküler olarak analiz edilmelidir.

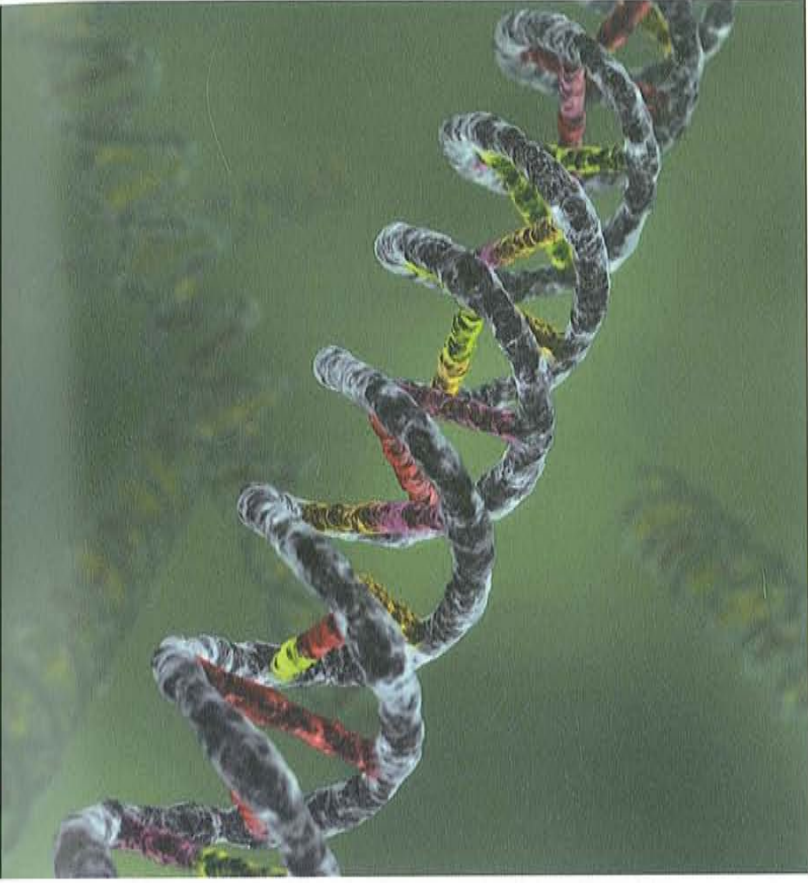
Psödokolinesterazı kodlayan Pseudocholinesterase E1 (CHE1) geni 3q26.1'de lokalizedir. Sık görülen U ("usual") aleli'nin yanı sıra çeşitli düşük aktiviteli varyantlar ("atypical" A, "fluide resistant" F, "Kalow" K ve J varyantı), CHE1 genindeki anlamsız mutasyonlar/delesyonlar ile oluşan sessiz aleller de ("silent" S: aktivite hiç yok) bulunmuştur. Sık görülen alel'in homozigot (U/U) ve heterozigot olduğu (U/S, U/J, U/K, U/A, U/F) durumlarda duyarlılık normaldir. A/K genotipli bireylerde duyarlılık nadiren artmakla birlikte A/J, F/F, F/S, A/F genotipli bireylerde orta derecede artmıştır. Atipik ve Silent fenotipi oluşturan A/A, A/S ve S/S genotipli bireylerde ise duyarlılık aşırı derecede artmıştır.

Asetilasyon Polimorfizmi

İlaçların metabolize edilmesinde rol oynayan Faz II enzimlerinden N-asetil transferazlar (NAT) ilaç yanıtını değiştirebilen polimorfik enzimlerdir. N-asetiltransferaz genindeki varyasyon, insanları

yavaş asetilatör ve hızlı asetilatörler olarak ayırır. Bu durum izoniyazid (antitüberküloz) ve prokainamid (antiaritmik) gibi bazı önemli ilaçların çok farklı kan konsantrasyonları ve yarılanma ömürleri ile karşımıza çıkar. Bu önemli farmakogenetik polimorfizm, tüberkülozun izoniazid ile tedavisi sırasında, periferik nöropatinin yüksek sıklıkta gözlenmesi ile keşfedilmiştir. İlacın yavaş veya hızlı inaktive edici fenotipleri, primer olarak 8'inci kromozom (8p23.1-p21.3) üzerinde N-asetiltransferaz genindeki (NAT2) allelik farklılıklara bağlıdır. Sekizinci kromozom üzerindeki ikinci bir N-asetiltransferaz geni (NAT1) bulunmuştur. Bu gende tek bir yavaş asetilleyiçi polimorfizm bulunmuştur. Yavaş inaktive eden kişiler, yavaş inaktive edici alel için homozigottur, hızlı inaktive edici kişiler, hızlı inaktive edici alel için ya homozigot ya da heterozigotturlar.

İzoniazid (INH) inaktivasyonundaki etkilerinin yanı sıra asetilasyonun yavaş ya da hızlı oluşu, dapson, prokainamid, hidralazin, sulfonamidler gibi çok sayıda diğer ilacın ve ksenobiotiklerin yıkımını da etkiler. Örneğin hızlı asetilleyiçi olan bireylerde, izoniazid tedavisinde başarısızlık oranı arttığı gibi, hipertansiyonun kontrolü için daha yüksek dozlarda hidralazin kullanımı, lepranın ve diğer bazı enfeksiyonların kontrolü için daha yüksek dozlarda dapson kullanımı gerekir. Tersine yavaş asetilleyiçi olanlarda hidralazin kullanımı sırasında lupus eritematozus benzeri sendrom. İzoniazid tedavisi sonrası hematolojik yan etkiler ve sulfonamidlerin indüklediği idiyosenkrozik yan etkiler görülebilir. INH'nın fenitoin (Dilantin) ile birlikte alınması antikonvülsanın çok yüksek



hatta toksik seviyelere ulaşması ile sonuçlanır ve ilaç etkileşiminin etkileri yavaş asetilatörlerde daha belirgindir. INH'nin hepatotoksik etkisi de yavaş inaktive eden bireylerde daha sıktır. Bunlara ek olarak yavaş asetilleyciler karsinojenlerle (benzidin gibi) karşılaştıklarında mesane kanseri riskinde artma, postmenopozal dönemde sigara içen bayanlarda meme kanseri riskinde artma söz konusudur. Yavaş asetilleyci alleller belirgin etnik farklılıklar gösterirler.

Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz Eksikliği

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği (G6PD), X'e bağlı geçiş gösteren ve insanlarda sık görülen

bir enzim eksikliğidir. G6PD eksikliği olan bireyler, ilaçlara bağlı hemoliz riski taşımaktadır. G6PD eksikliği bu güne kadar 400'den fazla varyant ile tanımlanan hastalıklar arasında genetik olarak en heterojen olanlardan biridir. Bu varyantların 70'den fazlasında moleküler düzeyde tanımlama yapılmıştır. Bu enzimopati orijinal olarak antimalarial bir ajan olan primakinin hemolitik anemi yaptığı'nın anlaşılması ile dikkat çekmiştir. G6PD eksikliğinde primakin gibi oksidan ilaçlar, hücrede redükte glutasyonu azaltır, oksidatif zedelenme hemolize neden olur. Diğer hemoliz yaratan ilaçlar arasında sulfonamid grubu antibiyotikler, dapson gibi sulfonlar (lepra ve pneumocystis carini enfeksiyonlarının tedavisinde yaygın

olarak kullanılır), naftalen (naftalin tabletleri) ve az sayıda diğer başka ajanlar vardır. Favizm ise G6PD eksikliğine bağlı, bakla (vicia faba) yenmesi sonrası ortaya çıkan hemolitik anemidir. Enzim eksikliği dolayısı ile hücreler bakla içindeki oksidan ajanlara duyarlı hale gelmiştir.

Farmakogenetikten beklenen yararlar nelerdir?

• Daha Etkili İlaçlar

İlaç firmaları, hastalıklar ve genlerle ilgili bilgiler ışığında proteinler, enzimler ve RNA moleküllerinin esasına dayalı ilaçlar üretebilecektir. Bu

ilaç keşfini kolaylaştıracak ve spesifik hastalıkların tedavisini hedefleyen ilaçların yapılmasına izin verecektir. Bu durum yalnızca tedavi etkilerini en üst düzeye çıkarmakla kalmayacak sağlıklı hücrelerin hasarlanma olasılığını da azaltacaktır.

- **İlk uygulamada, daha iyi daha güvenli ilaçlar**

Standart uygulanan deneme-yanılma metodunun yerine, hastaların tedavinin başlangıcında doğru ilaçlarla karşılaşması sağlanacaktır; doktorlar hastaların genetik yapısını analiz edebilecek ve başlangıçtan itibaren en uygun ilacı reçete edebilecektir. Bu durum, yalnızca tahmin ile doğru ilacı bulmak yerine, tedaviye doğru ilaçla başlama şansını doğuracaktır. Böylece iyileşme süreci kısa-lacak ve yan etki olasılığı da ortadan kalkacaktır.

- **Uygun ilaç dozajlarını belirlemenin en doğru metodları**

Şu anda uygulanan ağırlık ve yaşa dayalı dozaj belirleme, yerini bireylerin vücudunun ilacı işleme ve metabolize etme sürecine dayalı genetik yapılarına uygun dozajlara bırakabilir. Bu durum tedavinin değerini arttırırken; aşırı doz olasılığını da azaltacaktır.

- **Hastalık için gelişmiş tarama**

Bireylerin genetik kodunu bilmek; erken yaşta uygun yaşam stili ve çevresel değişiklikler yapmasına izin verebilecek, genetik hastalıkların etkisini azaltacak veya ortaya çıkışını önleyebilecektir. Ayrıca, belirli bir hastalığa yatkınlığın olduğunun

bilinmesi, dikkatli izleme ve tedavi etmeyi sağlayabilecektir.

- **Daha iyi aşılar**

DNA veya RNA genetik materyalinden yapılan aşılar; var olan aşılardan, riski olmaksızın tüm faydalarını gösterir. Bu aşılar, immün sistemi aktive edecek fakat enfeksiyonlara neden olmayacaktır. Ucuz, stabil ve saklanması kolay nitelikte olacaktır.

Bugün farmakogenomik kullanılmakta mıdır?

Sınırlı düzeyde kullanılmaktadır. Karaciğer enzimlerinden sitokrom P450 ailesi, 30 dan fazla ilaç grubunun yıkılmasından sorumludur. Bu enzimleri kodlayan genlerdeki DNA varyasyonları, onların belli ilaçları metabolize etme yeteneğini etkileyebilir. CYP enzimlerinin daha az aktif ya da inaktif formlarının, ilaçları yeterince yıkamaması ve etkin bir şekilde vücuttan elimine edememesi hastalarda aşırı ilaç dozu reaksiyonuna neden olabilir. Bugün klinik denemeler yapan araştırmacılar, hastaları taramak ve izlemek için sitokrom P450 genlerindeki varyasyonları tespit etmek üzere genetik testler kullanır. Bunlara ilave olarak pek çok ilaç şirketi, kimyasalların içeriklerini CYP enzimlerinin varyant formları tarafından nasıl daha iyi yıkılabileceklerini görmek için taramaktadır.

TPMT (tiopürin metiltransferaz) olarak isimlendirilen bir diğer enzim, tiopürinler olarak isimlendirilen bir grup ilacı yıkarak; yaygın çocukluk

çağı lösemisinin kemoterapi tedavisinde, önemli bir rol oynar. Kafkas ırkının küçük bir kısmı, bu proteinin aktif formunun üretilmesini engelleyen genetik varyantlara sahiptir. Bu varyanta sahip bireylerde, tiopürinler toksik seviyelere yükselir. Çünkü TPMT'nin inaktif formu ilacı yıkamaz. Kemik iliğinde toksik etki yapan bir metabolit oluşur ve bu bireyler ölümcül kemik iliği baskı-lama riskine sahiptir. Günümüzde doktorlar, bu eksikliği olan hastaları taramak için genetik bir test kullanabilmekte ve TPMT aktivitesi, uygun tiopürin dozaj seviyelerini belirlemek için izlene-bilmektedir.

Farmakogenomik sürecindeki engeller nelerdir?

Farmakogenomik gelişmekte olan bir araştır-ma alanıdır. Farmakogenomiğin faydalarından önce bazı engellerin üstesinden gelinmelidir. Bu engeller bazı ana başlıklar altında incelendiğine, aşılmaları için uzun bir sürece ihtiyaç olduğu an-lanılmaktadır.

İlaç cevabını etkileyen gen varyasyonlarının bulunmasının kompleksliği

Tek nükleotid polimorfizmleri (SNP), genom dizisinde tek bir nükleotid (A,T,C veya G) değiş-tiği zaman görülen DNA dizi varyasyonlarıdır. SNP'ler 3 milyar baz çiftlik (bp) insan genomu boyunca her 100-300 bp de bir görülür. Böylece

milyonlarca SNP, ilaç cevabına etkilerini (eğer var ise?) belirlemek için analiz edilmeli ve saptanmalı-dır. Bundan daha komplike olan süreç, her bir ilaç cevabına katılan genler hakkındaki bilgimiz ile sınırlıdır. Çünkü pek çok gen, cevapları etkileyebi-lir. Gen varyasyonlarının etkilerini anlamak, hem uzun zaman alan hem de komplike bir süreçtir.

Çok sayıda farmakogenomik ürün yapmak için ilaç şirketlerinin yaklaşımı

Çoğu ilaç şirketi, ilaç geliştirmede "herkese uy-gun tek ürün" başarısına sahiptir. Çünkü bir ilacın rafa gelmesi için milyonlarca dolarlık bir bedel harcanmaktadır. Dolayısıyla bu şirketler, populas-yonun yalnızca küçük bir kısmına hizmet edecek alternatif bir ilaç geliştirmekle uğraşacaktır!

İnsan sağlığı ile uğraşanların eğitimleri

Farklı popülasyonlarda, aynı durumu tedavi etmek için, çok sayıda değişik farmakogenomik ürün hakkında bilgi sahibi olmak, tanımak ve bu ilaçları reçetelendirmek gerekeceği için olay, daha komplike hale gelecektir. Doktorların da her bir hastaya, hangi ilacın daha etkin olduğunu belir-lemek için ek bir inceleme yapması gerekecektir. Bunların ötesinde reçete yazan bütün branş dok-torlarının, tüm bu işlemleri yapabilmesi için uz-manlık alanları ne olursa olsun genetiği daha iyi anlaması gerekecektir.

Kaynaklar

- 1- Firth H.V., Hurst J.A., Hall J.G. : Oxford Desk Reference Clinical Genetics.Oxford university press Inc., New York, 2006.
- 2- Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics. 4th. Ed Churchill Livingstone, London, Vol: 3, 4070-4115, 2002.
- 3- Nussbaum R.L., McInnes R.R., Willard H.F., Boerkoel C.F. Thomson&Thomson Tıbbi Genetik, Ankara, Güneş Kitapevi, 2005.
- 4- Lazarou J., Pomeranz B. H., Corey P. N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. Apr 15, 1998. 279(15):1200-5.
- 5- Hodgson J., Marshall A. Pharmacogenomics: will the regulators approve? *Nature Biotechnology*. 16: 243-246. 1998.
- 6- Abbott A. With your genes? Take one of these, three times a day. *Nature* 2003;425:760-762.
- 7- Evans WE and McLeod HL. Pharmacogenomics – Drug Disposition, Drug Targets, and Side Effects. *New Engl J Med* 2003;348:358-349.
- 8- Weinshilboum R. Inheritance and Drug Response. *New Engl J Med* 2003; 348:529-537.
- 9- Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD), {2007}. World Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>

İnsanlarda Genetik Varyasyon: Polimorfizm ve Mutasyon

Doğal Varyasyon / DNA Polimorfizmi

Herhangi iki insanın DNA dizisi yaklaşık %99.9 özdeştir. Bireyler arasında DNA dizilerinin küçük bir kısmı ise kesin olarak farklıdır. Bu durum, insanlar arasında genetik olarak belirlenen çeşitlilikten sorumludur. İnsan genetikçileri için, farklı kişilerde, aynı genetik materyalin farklı versiyonlarının varlığı önemlidir çünkü Genetik belirteç (markır) olarak kullanılırlar.

Genetik polimorfizm, bir popülasyonda, farklı alellere bağlı olarak, genetik olarak belirlenmiş iki veya daha çok alternatif fenotipin görülmesidir. Polimorfizm, tüm birey düzeyinde (Fenotip), proteinlerin ve kan gruplarının varyant formlarında (biyokimyasal polimorfizm), kromozomların morfolojik özelliklerinde (kromozomal polimorfizm), DNA düzeyinde nükleotid farklılıkları (DNA polimorfizmi) şeklinde görülebilir.

İnsanda Polimorfik Özellik Örnekleri

Kromozomal	(Yq uzunluk, sentromerik heterokromatin büyüklüğü)
Kan grupları	(ABO, MN, Rh)
Hücre yüzey antijenleri	(HLA)
Eritrosit enzimleri	(Adenilat kinaz, fosfoglukomutaz, asit fosfataz 1)
Serum Proteinleri	(Haptoglobinler)
DNA polimorfizmleri	Kesilen parçaların uzunluk polimorfizmleri (RFLP) Değişken ardışık tekrar polimorfizmleri (VNTR)

Hastalık Nedeni Olan Mutasyonlar

Mutasyon, DNA'nın nükleotid dizilerindeki veya düzenlenmesindeki değişiklikler olarak tanımlanır. Polimorfizme karşılık, mutasyon terimi genellikle bir türün çoğu bireyinde bulunmayan ve hastalıkla ilişkili olan (veya hastalık riski olan) DNA dizisindeki değişiklikleri anlatmak için kullanılır. Hücrede kromozom sayılarını etkileyen mutasyonlar (genom mutasyonları), tek tek kromozomların yapılarını değiştiren mutasyonlar (kromozom mutasyonları) ve her bir genin değişimine neden olan mutasyonlar (gen mutasyonları) olmak üzere üç sınıfa ayrılırlar. En genel tanımlama ile gen mutasyonları, DNA dizisindeki tek bir nükleotid değişimi (nokta mutasyonu) ile oluşabileceği gibi delesyon ve insersiyonlar ile de oluşabilirler. Mutasyonun tipine göre, yaratacağı etki de farklı olacaktır. Ör. bir gen mutasyonu enzimin aktivitesini arttırabilir, azaltabilir, fonksiyonel olarak inaktif bir proteine neden olabilir.

Mutasyon Tipleri ve Olası Sonuçları

Mutasyon tipi	Sonuçları
Nokta mutasyonu	<i>Sessiz:</i> aynı aminoasit <i>Yanlış anlamlı:</i> değiştirilmiş aminoasit → değişmiş aktivite <i>Anlamsız:</i> dur kodonu → proteinin erken sonlanması → fonksiyon/aktivite kaybı
Delesyon/İnsersiyon 3 bp'den çok 3 bp'den az	Proteine, aminoasidin delesyonu/insersiyonu Değişmiş okuma çerçevesi → değiştirilmiş aminoasit dizisi, sıklıkla proteinin erken sonlanması → fonksiyon/aktivite kaybı
Dinamik/Satabil olmayan (Üçlü nükleotid tekrar dizileri)	Değişmiş gen ifadesi → azalmış transkripsiyon veya translasyon, değişmiş transkript?