Akılcı İlaç Kullanımında Yeni Çağa Giriş: Farmokogenetik

Ajlan Tükün

Farmakogenetik; ilaca cevabı belirleyen genetik faktörleri inceler. İlk olarak 1970'li yıllarda sitokrom p450 CYP2D6 genindeki varyasyon tanımlanmış ve ilaç metabolizmasında rol oynayan proteinleri kodlayan genlerdeki polimorfik değişikliklerin, kodladığı enzim aktivitesini değiştirdiği ve bunun da bireyler arasında ilacın etki ve yan etkileri açısından farklılığa yol açtığı gösterilmiştir. Bu alanda yapılan çalışmalar son zamanlarda hızla artmakta ve özellikle kanser tedavisinde kullanılan ilaçların etkinlik, yan etki ve ilaca direnci değiştiren genetik polimorfizmler akılcı ilaç kullanımı yolunda önem kazanmaktadır.

Birçok ilacın tedavi protokollerinde belirtilen standart dozları hastaların çoğunluğunda istenen/beklenen sonuca ulaşmaktadır. Ancak bazı hastalarda ilaçların hızlı ya da yavaş metabolize edilmesi nedeni ile standart dozlar yetersiz kalır ya da toksik etkiler beklenenden hızlı ortaya çıkmaya başlar, etkin ve güvenli bir tedavi için dozu değiştirmek gerekir.

İlaç etkinliğini ve yan etki profilini etkileyen polimorfizmler yanı sıra bazı özgün hedefli terapötiklerde, farmakogenetik incelemeler tedavide ilgili ilacın seçimine doğrudan karar alma gücünü elinde bulundurmaktadır. Moleküler genetik alanındaki gelişmelere paralel olarak geliştirilen ve onkolojide geniş kullanım alanı bulan selektif büyüme faktörü reseptör mediatörleri ya da tirozin kinaz inhibitörleri özgün hedefli terapötikler için en çarpıcı örneklerdir. Bu ajanlar için kullanım endikasyonu hedefin varlığı ile doğrudan belirlenmekte ve bu nedenle tedavi protokolüne başlamadan önce ilgili genetik değişikliğin saptanması gerekmektedir. Bir selektif tirozin kinaz inhibitörü olan İmatinib'in endikasyonu artmış tirozin kinaz aktivitesidir ve bu nedenle imatinib tedavisine başlamak için BCR/ABL füzyon geninin varlığı saptanmalıdır. Aynı şekilde Her2 proteinine karşı oluşturulmuş bir IgG1 olan ve meme kanserinde yaygın olarak kullanılan Trastuzumab ancak erbB2 artmış ekspresyonu ya da ERBB2 amplifikasyonunun olduğu olgularda endike olmaktadır.

Endikasyon belirlemenin yanı sıra bu spesifik moleküler terapötiklere direnci belirleyen ve tedavi sırasında da gelişebilen mutasyonlarının araştırılması da farmakogenetik'in önemli bir alanını oluşturmaktadır. İmatinib tedavisinde ABL, Gefitinib tedavisinde ve EGFR Rituksimab tedavisinde FCGR3 ve FLT3 inhibitörlerinde FLT3 mutasyonlarının araştırılması bunun en yaygın kullanılan örnekleridir.

Tedavi etkinliği ve güvenliğinde rol oynayan genetik değişiklikler 3 başlık altında incelenecektir:

1. ilaçları metabolize eden enzimleri kodlayan genlerdeki genetik değişiklikler
2. moleküler terapötiklerin hedefi olan genetik değişiklikler
3. tedavi direncine neden olan genetik değişiklikler