

Astım tedavisinde farmakogenetik yaklaşım

Cansın Saçkesen¹, Ömer Kalaycı²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji ve Astım Ünitesi ¹Pediyatrik Allerji Uzmanı, ²Pediyatri Profesörü

SUMMARY: Saçkesen C, Kalaycı O. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Personalized treatment for asthma: pharmacogenetics. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2004; 47: 292-298.

As a general term, pharmacogenetics identifies the genetic determinants underlying a response to a pharmacological agent. Pharmacogenetics may regulate the relationship between the pharmacological agent and the host response in a variety of ways. In order for a drug target to be a candidate for pharmacogenetic associations, there should be variability among members of a population in the treatment response observed with a given treatment. This means that, for a given treatment, there should be some patients who respond well and some who respond poorly. Another prerequisite for pharmacogenetic associations is the repeatability of a response. Repeatability identifies the consistency of a response. In other words, for a given treatment the response remains the same, either poor or favorable, throughout different time points. Although there are data on the variability of the treatment response to all classes of medications that are used in the treatment of asthma i.e. glucocorticoids, theophylline, β_2 agonists and leukotriene modifiers, pharmacogenetic associations have been described for β_2 agonists, leukotriene modifiers and very recently for corticosteroids. This review will focus on recent studies that investigate the pharmacogenetics of β_2 agonists, leukotriene modifiers and corticosteroids.

Key words: pharmacogenetics, glucocorticoids, β_2 agonists, leukotriene modifiers.

ÖZET: Genel anlamda "farmakogenetik" terimi herhangi bir farmakolojik ajana olan yanıtın genetik determinantlarını tanımlar. Farmakogenetik, farmakolojik ajan ve konağın yanıtı arasındaki ilişkiyi farklı şekillerde etkileyebilir. Astım farmakogenetiği çalışmalarının amacı, genetik yapılarına bakarak hangi bireylerin tedaviye iyi yanıt vereceğini veya hangi bireylerin tedaviye yanıt vermeyeceğininin saptanmasıdır. Aynı tedavi uygulanmasına rağmen bireylerde değişken tedavi yanıtları alınıyorsa yani bazı hastalar ilaca iyi yanıt verirken, bazıları kötü yanıt veriyorsa ilaç farmakogenetik etkileşimleri yönünden araştırılmaya değerdir. Bir ilaca karşı oluşan farklı yanıtların farmakogenetik özelliklerden kaynaklandığının söylenebilmesi için bir diğer gerekli koşul ilaç yanıtının tekrarlanabilir olmasıdır (repeatability). Yani ilaca olan farklı yanıt genetik yapıdan kaynaklanıyorsa bu yanıt zaman içinde değişiklik göstermemelidir. Astım tedavisinde kullanılmakta olan bütün ilaç gruplarına –yani glukokortikoidler, teofilin, β_2 agonistler ve anti-lökotrienler- karşı değişken tedavi cevapları bildirilmiş olsa da farmakogenetik ilişki β_2 agonistler, anti-lökotrien ilaçlar ve çok yakın zamanda glukokortikoidler için tanımlanmıştır. **Anahtar kelime:** farmakogenetik, glukokortikoid, β_2 agonistler ve anti-lökotrienler.

Genel anlamda "farmakogenetik" terimi herhangi bir farmakolojik ajana olan yanıtın genetik determinantlarını tanımlar. Farmakogenetik, farmakolojik ajan ve konağın yanıtı arasındaki ilişkiyi farklı şekillerde etkileyebilir (Tablo I):

Genetik farklılıklar ilaç metabolizmasını değiştirebilir: Tiopürin ilaçların (6-mercaptopurine, 6-

thioguanine ve azathiopurine) metabolizmasını değiştiren tiopürin metiltransferaz (TPMT) enzimini kodlayan genler buna örnek oluşturur. TPMT genindeki farklılıklar, tiopürin ilaçların metabolizmasının yavaşlamasına ve böylece bu ilaçların düzenli alımında toksik metabolitlerin birikimine neden olabilirler¹. TPMT geninde metabolizmayı yavaşlatarak ilaç birikimine

Tablo I. Klinik önemi olan farmakogenetik etkileşimlere ait bazı örnekler

Gen	İlaç	Mekanizma	Sonuç
Tiopürin metil transferaz	Tiopürin ilaçlar	Azalmış metabolizma	Artmış sistemik konsantrasyon
MDR1	Digoksin	Transport değişikliği	Artmış sistemik konsantrasyon
G6PD	Antimalarial ilaçlar Sulfonamidler	İdiosenkrazi	Hemoliz
β_2 adrenerjik reseptör	Albuterol	İlaç hedefinde değişiklik	Akut cevapta artış Taşifilaksi
ALOX5	Lökotrien antagonistleri	İlaç hedefinde değişiklik	Azalmış cevap
LTC-4 sentaz	Lökotrien antagonistleri	İlaç hedefinde değişiklik	Cevapta değişiklik (?)

MDR "multidrug resistance", G6PD glukoz-6-fosfat dehidrogenaz, ALOX5 lipoksijenaz 5, LTC-4 sentaz lökotrien C4 sentaz.

neden olan varyantların önceden saptanarak ölüme yol açabilen toksisitenin önlenmesi günümüzde mümkündür.

Genetik farklılıklar ilaç transportunu etkileyebilir: Yakın zamanda keşfedilmiş olan membran transportunda görevli MDR1'a ait polimorfizmlerin ağız yolu ile alınan digoksinin kan düzeyleri üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir^{2,3}.

Genetik farklılıklar istenmeyen ilaç etkilerine neden olabilir: Glukoz-6-fosfat-dehidrogez (G6PD) eksikliği olan hastalarda bazı ilaçların alımından sonra görülen hemolitik anemi polimorfizmlerin istenmeyen yan etkilerine ait bir örnektir⁴.

Genetik farklılıklar ilaçların hedeflerini değiştirebilir: Bu özellik bazı ilaçların toksik etkilerinin artmasına neden olabilmektedir. Örneğin, membran iyon kanalını kodlayan genlerdeki polimorfizmler antiaritmik ilaçların alımında görülen uzun QT sendromu riskini artırmaktadır⁵. Astım farmakogenetiği üzerine çalışmalar ilaç hedeflerindeki değişiklikler üzerine yoğunlaşmıştır. Astım farmakogenetiği çalışmalarının amacı, genetik yapılarına bakarak hangi bireylerin tedaviye iyi yanıt vereceğini veya hangi bireylerin tedaviye yanıt vermeyeceğininin saptanmasıdır.

Aynı tedavi uygulanmasına rağmen bireylerde değişken tedavi yanıtları alınıyorsa yani bazı hastalar ilaca iyi yanıt verirken, bazıları kötü yanıt veriyorsa ilaç farmakogenetik etkileşimleri yönünden araştırılmaya değerdir. Astım tedavisinde beklametazon ve montelukast etkinliğini karşılaştıran çalışma, hastaların

tedaviye verdikleri farklı yanıtları gösteren iyi bir örnektir⁶. Bu çalışmada çalışmanın ana değerlendirme parametreleri olan FEV₁ (birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi) ve semptom skorlarına bakıldığında beklametazonun ortalama etkisinin montelukasttan çok daha iyi olduğu görülmektedir. Bireysel temelde bakıldığında ise her iki ilaca yanıtta büyük değişiklik göze çarpmaktadır. Her iki ilaca çok iyi yanıt veren bireyler olduğu gibi, tedaviye yanıt vermeyen, hatta tedavi ile kötüleşen bireyler de gözlenmiştir. Bu çalışma bireylerin bir inhale steroid olan beklametazon ve lökotrien antagonisti olan montelukasta verdiği yanıtlardaki farklılıkları açıkça göstermektedir.

Bir ilaca karşı oluşan farklı yanıtların farmakogenetik özelliklerden kaynaklandığının söylenebilmesi için bir diğer gerekli koşul ilaç yanıtının tekrarlanabilir olmasıdır (repeatability). Yani ilaca olan farklı yanıt genetik yapıdan kaynaklanıyorsa bu yanıt zaman içinde değişiklik göstermemelidir.

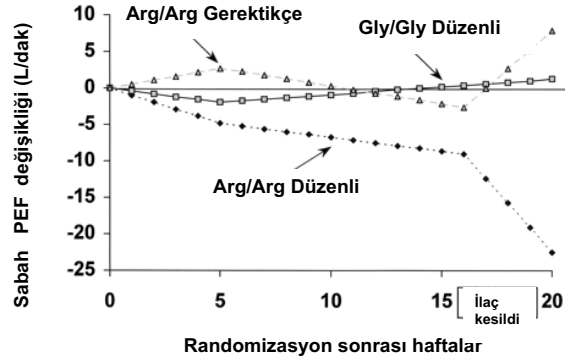
Astım tedavisinde kullanılmakta olan bütün ilaç gruplarına –yani glukokortikoidler, teofilin, β_2 agonistler ve anti-lökotrienler- karşı değişken tedavi cevapları bildirilmiş olsa da farmakogenetik ilişki β_2 agonistler, anti-lökotrien ilaçlar ve çok yakın zamanda glukokortikoidler için tanımlanmıştır.

Astımda β_2 agonist yanıtının farmakogenetiği

Astım tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar inhale β_2 agonistlerdir. Bunlar en etkili bronkodilatör

ajanlardır ve tüm astım hastaları tarafından bronkokonstriksiyonu düzeltme amacı ile kullanılırlar. Astımda β_2 agonistlerin farmakogenetiği üzerine yapılan çalışmalar β_2 reseptör polimorfizmleri ile β agonistlere verilen farklı bireysel yanıtlar ve sık, düzenli kullanımında ortaya çıkan toksisite veya taşifilaksi etkileri arasındaki bağlantı üzerine yoğunlaşmıştır. β_2 reseptörünü kodlayan gen 5q31-32 bölgesinde yerleşmiştir. Saptanmış olan 13 polimorfizmden iki tanesi daha sık görülmekte ve genin amino terminalinde fonksiyonel yönden de önemli olan bazı amino asitlerin değişmesine neden olmaktadır^{7,8}. Bunlar 16. pozisyondaki arjinin ile glisin değişimi (Arg-16, Gly-16) ve 27. pozisyondaki glutamik asit ile glutamin (Gln-27, Glu-27) değişimidir. Düşük doz agonist alımından sonra Gly-16 reseptöründe azalma (down-regulation) görülürken⁸, Arg-16 bu azalmaya dirençlidir. İki polimorfizm arasında yüksek oranda bir birliktelik (linkage disequilibrium) söz konusudur, Arg-16 polimorfizmi olanların %97.8'inde Gln-27 polimorfizmi de vardır⁹. Bu polimorfizmler ile astım arasında bir ilişki gösterilememiştir yani polimorfizmlerin varlığı astım riskinde bir artışa veya azalmaya yol açmamaktadır.

Kronik, stabil hafif astım hastalarında düzenli inhale salbutamol alımı ile sadece gereklikçe inhale salbutamol kullanımını karşılaştıran en geniş çalışmada düzenli salbutamol kullanımının sadece gereksinim halinde kullanıma göre bir üstünlüğü olmadığı gibi bir olumsuzluğu da yol açmadığı saptanmıştır¹⁰. Öte yandan, aynı sonuçlar β_2 reseptörün 16. ve 27. pozisyondaki polimorfizmlerine göre gruplandırılarak tekrar karşılaştırıldığında genotipler ile tedavi etkinliği arasında bir bağlantı olduğu görülmüştür¹¹ (Şekil 1). Bu çalışmada 16 hafta boyunca hastalar düzenli olarak ya da gereklikçe salbutamol kullanmışlardır. On altıncı pozisyonda arjinin için homozigot (Arg/Arg) olan hastalarda düzenli salbutamol kullanıldığında sabah ekspirium zirve akım hızında (PEF) küçük bir düşme görülmüştür. Bunu izleyen dört hafta boyunca gereklikçe salbutamol kullanımı döneminde, düşme yönündeki bu etki daha belirginleşmiştir. Çalışmanın sonunda PEF Arg/Arg genotipi olan ve düzenli salbutamol kullanan hastalarda, Arg/Arg genotipi olan ve sadece gereksinim halinde salbutamol kullanan hastalara kıyasla 30.5 ± 12.1 l/dk düşük bulunmuştur ($p=0.01$). On altıncı pozisyonda Gly/



Şekil 1. β agonist tedavisinde farklı B16 genotipleri arasında sabah ekspirium zirve akım hızı değişkenliğinin zamana göre karşılaştırılması. Şekil yayıncının izniyle basılmıştır.

Gly genotipi olan hastalarda düzenli albuterol kullanımı ile sabah PEF arasında ilişki bulunmamıştır. Tedavinin etkinliği ile 27. konumdaki polimorfizmler arasında da bir ilişki gösterilememiştir. Bu çalışma farklı genotipler ile albuterolün akciğer fonksiyonları üzerine etkilerini sadece kronik albuterol kullanımında araştırmakta, akut bronkodilatör etkisi ile genotipler arasındaki bağlantıya ışık tutmamaktadır. Bu sorunun yanıtı Martinez ve arkadaşları⁹ tarafından araştırılmıştır.

Martinez ve arkadaşları⁹ "Tucson Children's Respiratory Study" çalışmasına katılan %14.1'i astımlı 269 çocuğun genotiplerini belirlemişlerdir. On altıncı pozisyonda Gly/Gly olan çocuklarla karşılaştırıldığında salbutamol inhalasyonu ile Arg/Arg olan çocuklarda 5.3 kat ve Arg/Gly olanlarda 2.3 kat daha iyi solunum yolu yanıtı elde edilmiştir. Hem astımı olan, hem de astımı olmayan çocuklarda benzer eğilim saptanmıştır. Uzun süreli albuterol etkilerini araştıran çalışmada olduğu gibi albuterolün akut bronkodilatör etkilerini araştıran bu çalışmada da 27. konumdaki polimorfizmle bir ilişki gösterilememiştir.

Bu iki çalışmanın sonuçları birarada ele alındığında 16. pozisyonda Arg/Arg olan bireylerin salbutamole iyi bir akut cevap verdikleri, buna karşılık kronik kullanımda PEF hızında düşme olduğu ortaya çıkmaktadır. Birbirine zıt gibi görünen bu sonuçlar Liggett'in¹² önerdiği "reseptör kinetiğinin dinamik modeli" teorisiyle uyumlu bir hale gelebilir. Bu teoriye göre, Gly/Gly olan bireylerin reseptörleri, endojen katekolaminler tarafından zaten azalmaktadır (down-regulasyon). Böylece

reseptörleri henüz endojen katekolaminler tarafından azalmayan Arg/Arg bireyler kronik salbutamol kullandığında taşifilaksi etkisi daha belirgin ortaya çıkmaktadır. Akut kullanımda ise reseptörler endojen katekolaminlerle azalmadığından Arg/Arg genotipi olan bireylerde daha iyi bir erken cevap alınmaktadır. Gözlenen etkileri açıklamak için bu, geçerli bir teori olabileceği gibi başka açıklamalar da mümkündür¹³. McGraw ve arkadaşlarının¹⁴ hayvan deneylerinde elde ettiği veriler alternatif bir açıklama olasılığını gündeme getirmiştir. Kronik β_2 agonist kullanımı ile hava yolu düz kas hücre sitoplazmasında fosfolipaz ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Fosfolipaz C- β enzimi ile hidrolize olan fosfatidil inozitol 4,5 bifosfat hücre içinde inositol trifosfat (IP3) üretimini artırır. IP3 ile artan intraselüler kalsiyum myozinin fosforilasyonuna yani bronş düz kasının kasılmasına neden olmaktadır^{14,15}. Kronik β_2 agonist alımı ile ortaya çıkan bronkokonstriksiyonu açıklamaya çalışan bu iki görüş yanında β_2 adrenerjik reseptör ile aktive olan diğer genlerin de farmakolojik cevabın şekillenmesinde önemli rolleri olabilir. Örneğin 16. pozisyondaki polimorfizmlerle birlikteliği (linkage disequilibrium) olduğu bilinen 5' lider sistrondaki polimorfizmlerin de β_2 adrenerjik reseptör ekspresyonunda etkinliği olabilir.

Astımda inhale kortikosteroid tedavinin farmakogenetiği

Günümüzde astımın en etkili anti-enflammatuar tedavi ajanı inhale kortikosteroidlerdir. Ancak inhale yoldan kullanıldığında bile bazı istenmeyen etkileri ortaya çıkabilir. Geniş çaplı çalışmalarda kortikosteroidde yanıt vermeyen astımlıların belirlenmesi, inhale kortikosteroidlerle ortaya çıkan değişik yanıtların altında genetik farklılıkların olabileceğini düşündürmektedir.

Kortikosteroid sentezinde görevli "corticotropin releasing hormon" (CRH) immün sistemin stresle mücadelesinde önemli yeri olan nöroendokrin bir mediatördür. CRH'nin hipofizde bağlandığı reseptörlerden biri de CRH reseptör 1 (CRHR1)'dir¹⁶. CRHR1 hem adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılanması, hem de CRH uyarısı ile beliren katekolaminerjik yanıtı düzenleyen faktörlerden biridir¹⁷. Periferde ise CRH, mast hücrelerine CRHR1 aracılığı ile bağlanmaktadır¹⁸. Genetik değişimlere bağlı gelişen CRHR1 ekspres-

yonunda veya fonksiyonlarında azalma ACTH salgısında azalma ve bir adım sonrasında da enflamasyon varlığında azalmış kortizol salgılama kapasitesine zemin hazırlar. CRH fonksiyonları üzerine etkili olan CRHR1 geni dolayısıyla astımın patogenezi ile de ilişkili olabilir ve CRHR1 geninde polimorfizmi olan astımlıların dışardan verilen kortikosteroidde farklı yanıt verebileceği düşünülebilir¹⁹.

Çok yakın zamanda farklı FEV₁ yanıtları ile 17. kromozom üzerinde 17q12-q22 lokalizasyonundaki CRHR1 polimorfizmleri araştıran üç araştırmanın sonuçları bildirilmiştir. İki erişkin^{20,21} ve bir çocukluk yaşı²² astımlı gruplarda inhale kortikosteroid (flunisolide, triamcinolone, budesonide) tedavisi ile FEV₁ yanıtındaki değişiklik oranı (düzelmeye ya da kötüleşme) kaydedilmiştir. Orta-ağır astımlıların katıldığı iki erişkin çalışmasının birinde FEV₁'de + %7.0 ± 19.3 ve + %6.7 ± 19.7; hafif-orta astımlıların yer aldığı çocukluk yaş grubunda ise + %6.8 ± 13.8 değişiklik saptanmıştır. Her üç çalışmada da altı ile sekiz hafta inhale kortikosteroid kullanımı ile FEV₁% ölçümlerinde anlamlı bir artış gösterilmiştir (p<0.05).

Bu araştırmaların sonucunu CRHR1 geninin varyantlarına göre değerlendirmek üzere CRHR1 genine ait üç farklı tek nükleotid polimorfizmi (rs 242941), (rs 1876828) ve (rs 242939) yukarıda sözü edilen üç değişik araştırma grubunda taranmıştır¹⁹. CRHR1 genindeki polimorfizmler ile inhale kortikosteroidde verilen FEV₁% yanıtı arasında ilişki araştırılmıştır. Araştırma sonuçlarına göre (rs242941) polimorfizmi varlığında (homozigot mutant T/T) inhale kortikosteroid tedavisi ile bir yetişkin ve bir çocukluk yaş grubu astımlıda sırasıyla FEV₁'de %13.28 ± 3.1 ve %17.80 ± 6.77 artış; (rs1876828) polimorfizmi varlığında ise diğer erişkin hasta grubunda FEV₁'de %23.72 ± 9.75 artış saptanmıştır. Sonuçta elde edilen veriler CRHR1 geninde (rs242941) ve (rs1876828) tek nükleotid polimorfizmleri ile inhale kortikosteroid tedavisine verilen FEV₁ % yanıtındaki artış arasında ilişki olduğunu kuvvetle düşündürmektedir.

Astımda anti-lökotrien tedavinin farmakogenetiği

Lökotrienler, araşidonik asit'ten köken alan ve birçok biyolojik aktiviteye sahip poliansatüre, lipoksijene eikosatetraenoik asit ailesidir.

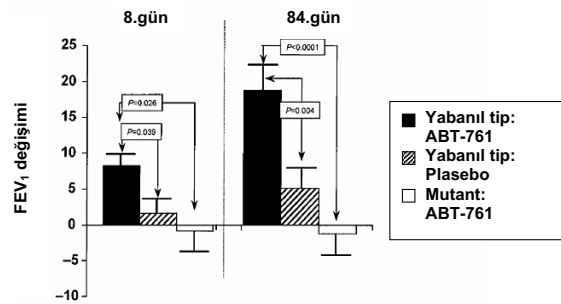
Lökotrien biyosentezinde temel olarak üç adet enzim görev alır: 5-lipoksijenaz (ALOX5), LTC₄ sentaz ve LTA₄ epoksid hidrolaz.

Anti-lökotrienler, 1995 yılında astım tedavisine girmiştir. Bu ilaçların çok seçici bir etki mekanizması vardır^{23,24}. Lökotrien etkisini ya ALOX5'i inhibe ederek, ya da sisteinil lökotrien 1 (CysLT1) reseptörlerini bloke ederek durdurur. Bunlar moleküller bir enflamasyon yolunun selektif blokajı yoluyla astım tedavisini sağlayan ilk ilaçlardır. Ancak yukarıda da belirtildiği gibi anti-lökotrien tedaviye verilen bireysel yanıtlar çok değişkendir ve klinik belirteçlerine bakılarak yanıtın nasıl olacağı öngörülemez. Kronik stabil astımda montelukast tedavisi ile FEV₁'de <-%30 ile >+ %50 arasında bir yanıt elde edilmektedir⁶. Anti-lökotrien tedavi ile ilgili farmakogenetik çalışmalar lökotrien biyosentezinde görev alan iki enzime -LTC₄ sentaz ve ALOX5 - ait polimorfizmlerin lökotrien biyosentezini durduran ya da reseptörleri bloke eden ajanlara verilen cevap üzerine etkili olduğunu düşündürmektedir.

Sisteinil lökotrienler (LTC₄, D₄, E₄) ve LTB₄ sentezi için ALOX5 enzimine gerek vardır²⁵. ALOX5 enzimi G+C'den zengin bir promoter bölge tarafından yönetilen 85-kb'lık tek kopya bir gen ürünüdür. ALOX5 promoter bölgesi GENBANK veri tabanında ardışık beş adet Sp1/Egr-1 transkripsiyon faktörü bağlanma bölgesi içeren tek promoter olma özelliği taşır. ALOX5 kor promoter bölgesinde Sp1/Egr-1 bağlanma motiflerinde (-GGCGG-) eklenme ya da eksilme şeklinde bir dizi mutasyon keşfedilmiştir. Bu mutasyonlar gen transkripsiyonunu değiştirirler. Bu değişiklikler astıma neden olmayıp, genetik veya çevresel faktörler nedeniyle astım fenotipi gösteren bireylerde hava yolu obstrüksiyonuna yol açan biyokimyasal mekanizmalar üzerine etkilidirler.

Normal bireylerde beş adet Sp-1/Egr-1 bağlanma motifi vardır (yabanıl tip). "Promoter reporter construct"lar kullanılan transfeksiyon çalışmaları Sp-1/Egr-1 bağlanma motiflerine bir adet eklenmesi (altı ardışık tekrar) veya bir ya da iki adet eksilmesinin (üç veya dört ardışık tekrar) transkripsiyon aktivitesinde azalmaya yol açtığını göstermiştir²⁶. In vitro çalışmalar ışığında yürütülen klinik araştırmalarda ALOX5 kor promoter bölgesinde mutasyonu olan astım hastalarının ALOX5 inhibisyonunu sağlayan

tedaviye düşük düzeyde cevap verdiklerini göstermiştir²⁷. Bir ALOX5 inhibitörü olan ABT-761 ilk yapılan çift kör plasebo kontrollü bir klinik çalışmanın sonucu hastaların ALOX5 kor promoter genotipine göre yeniden değerlendirilmiştir. Yüksek doz ABT-761 tedavisi alan 114 kişinin, yabanıl (5/5 tekrar) veya heterozigot (4/5 veya 3/5 tekrar) genotipe sahip olan 104'ünde tedavinin birinci haftasında ve aktif tedavinin sonunda (84. gün) FEV₁'de düzelme gösterilmiştir (Şekil 2). Aktif tedavi sonunda ortalama FEV₁ değişimi yabanıl tip hastalarda (n=64) %18.8 ± 3.6, heterozigot hastalarda (n=40) ise %23.3 ± 6.0 bulunmuştur. Buna karşılık mutant gene sahip 10 hastada aktif tedaviden faydalanan olmamış ve ortalama FEV₁ değişimi %-1.2 ± 2.9 olarak bulunmuştur. Bu veriler, lökotrien antagonistlerinden zafirlukast'ın etkinliğini farklı ALOX5 kor promoter genotiplerine göre araştıran bir başka çalışmada da desteklenmiştir²⁸. Bu çalışmalar açıkça ALOX5 kor promoter bölgesinde mutant olan astım hastalarında ALOX5 inhibisyonunun yeterli tedavi edici etkinliği olmadığını gösterse de henüz bu gözlemlerin biyokimyasal mekanizmaları açıklanamamıştır. Genotipe özgü farklı yanıtların biyokimyasal mekanizmalarını açıklamak için yarattığımız çalışmaların ön sonuçları, periferik kan eozinofillerinin bazal koşullarda daha düşük transkripsiyonel aktivite gösterebileceğini ve buna bağlı olarak daha düşük miktarlarda LTC₄ sentezleyebileceğini düşündürmektedir. Buna karşılık Ca-iyonofor uyarısından sonra farklı genotipte ki astımlıların eozinofillerinde LTC₄ üretiminde farklılık olmamaktadır²⁹.



Şekil 2. ABT-761 tedavisi (lipoksijenaz inhibitörü) (dolu barlar) veya plasebo tedavisi (çizgili kolonlar) alan ALOX-5 kor promoter bölgesi yabanıl tip olan hastaların ve yabanıl tip alel içermeyen hastaların (açık kolonlar) tedavi öncesi ve sonrasında FEV₁ değişim yüzdeleri. Şekil yayıncının izniyle basılmıştır.

Lökotrien biyosentezinde görev alan ve farmakogenetik çalışmaların konusu olan bir diğer enzim de LTC₄ sentaz'dır. LTC₄ enzimi LTA₄'den sisteinil löotrienlerin oluşumunu katalizler³⁰. LTC₄ sentaz'ın -444C variantının bir transkripsiyon faktörü olan aktivatör protein-2 (AP-2) için bir bağlanma motifi yarattığı öne sürülmüştür³¹. -444C variantı ile AP-2 için bir bağlanma bölgesinin oluşması transkripsiyonun artmasına neden olmaktadır. Yakın zamanda, Kawagishi ve arkadaşlarının³² çalışmasında aspirin duyarlılığı olan ve olmayan astımlılarda idrarda LTE₄ düzeyi ve venöz aspirin provokasyonundan sonra oluşan artış bakımından yabancı tip A homozigot ve variant C alel taşıyıcılar arasında farklılık olmadığı belirtilmiştir. Ayrıca bu çalışmada polimorfizmlerle eozinofillerde LTC₄ sentaz aktivitesi arasında bir ilişki gösterilememiştir. Bu sonuçlar en azından toplumda LTC₄ sentazın fonksiyonel aktivitesi konusunda bazı kuşklar doğurmuştur. Diğer yandan bazı klinik çalışmalar, -444C variantı varlığında lökotrien antagonistlerinin terapötik etkinliğinin daha iyi olduğunu iddia etmektedir. Sampson ve arkadaşlarının³³ çalışma bulgularına göre zafirlukast ile tedavi edilen astımlılarda, 444. lokusta A aleli için homozigot olanların (n=10) FEV1 değerleri C/C veya C/A genotipi olanlara (n=13) göre daha düşüktür. Özetlenecek olursa, LTC₄ sentaz lokusunun variantlarının farmakogenetik çalışma sonuçları tutarlı değildir. Lökotrien biyosentezinde birden fazla variantın kombine etkisi olup olmadığı gelecekte anti-lökotrien tedavi çalışmalarına yeni bir soluk getireceği umut edilen yeni araştırma konularıdır.

Sonuçlar

Astm hem çevresel hem de genetik determinantları olan kompleks bir hastalıktır. Bu kompleks hastalığın özelliklerinden biri de hastaların uygulanan ilaçlara homojen yanıt vermemesi ve yanıtlardaki bireysel değişkenliğin çok fazla olmasıdır. Bilimsel gözlemler, bu değişkenliğin en azından bir kısmının, bireyler arasındaki genetik farklılıklardan kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Astm, birden fazla fenotiple karakterize bir hastalıktır. Gelecekte astımlı hastalara sahip oldukları genetik özelliklere göre yararlanabilecekleri en uygun tedavi modelinin seçimi mümkün olabilecek ya da yan etkilere neden olabilecek

ilaçların tedavi seçenekleri arasından çıkarılması ile hastalar istenmeyen yan etilerden korunabilecektir. Bu alanda ihtiyaç duyulan klinik çalışmaların yapılması ve yeni teknolojilerin geliştirilmesi ile hastaların genetik bilgileri kısa zamanda ve en ucuz şekilde elde edilecek ve bireysel klinik uygulamalar için en uygun tedavi modeli hazırlanabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Coulthard SA, Hall AG. Recent advances in the pharmacogenomics of thiopurine methyltransferase. *Pharmacogenomics J* 2001; 1: 254-261.
2. Meyer UA. Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet* 2000; 356: 1667-1671.
3. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97: 3473-3478.
4. Sukumar S, Colah R, Mohanty D. G6PD gene mutations in India producing drug-induced haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 2002; 116: 671-672.
5. Priori SG, Barhanin J, Hauer RN, et al. Genetic and molecular basis of cardiac arrhythmias: impact on clinical management parts I and II. *Circulation* 1999; 99: 518-528.
6. Malmstrom K, Rodriguez-Gomez G, Guerra J, et al. Oral montelukast, inhaled beclomethasone, and placebo for chronic asthma. A randomized, controlled trial. Montelukast/Beclomethasone Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 487-495.
7. McGraw DW, Forbes SL, Kramer LA, et al. Transgenic overexpression of beta(2)-adrenergic receptors in airway smooth muscle alters myocyte function and ablates bronchial hyperreactivity. *J Biol Chem* 1999; 274: 32241-32247.
8. Green SA, Turki J, Innis M, Liggett SB. Amino-terminal polymorphisms of the human beta 2-adrenergic receptor impart distinct agonist-promoted regulatory properties. *Biochemistry* 1994; 33: 9414-9419.
9. Martinez FD, Graves PE, Baldini M, Solomon S, Erickson R. Association between genetic polymorphisms of the beta2-adrenoceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing. *J Clin Invest* 1997; 100: 3184-3188.
10. Drazen JM, Israel E, Boushey HA, et al. Comparison of regularly scheduled with as-needed use of albuterol in mild asthma. *Asthma Clinical Research Network. N Engl J Med* 1996; 335: 841-847.
11. Israel E, Drazen JM, Liggett SB, et al. The effect of polymorphisms of the beta(2)-adrenergic receptor on the response to regular use of albuterol in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 75-80.
12. Liggett SB. Pharmacogenetics of beta-1- and beta-2-adrenergic receptors. *Pharmacology* 2000; 61: 167-173.
13. Palmer LJ, Silverman ES, Weiss ST, Drazen JM. Pharmacogenetics of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 861-866.

14. McGraw DW, Almoosa KF, Paul KF, Kobilka BK, Ligget SB. Antithetic regulation by β -adrenergic receptors of G_q receptor signaling via phospholipase C underlies the airway β -agonist paradox. *J Clin Invest* 2003; 112: 619-626.
15. Shore SA, Drazen JM. β -agonists and asthma: too much of a good thing? *J Clin Invest* 2003; 112: 495-497.
16. Dautzenberg FM, and Hauger RL. The CRF peptide family and their receptors: yet more partners discovered. *Trends Pharmacol Sci* 2002; 23: 71-77.
17. Drolet G, Rivest S. Corticotropin-releasing hormone and its receptors: an evaluation at the transcription level in vivo. *Peptides* 2001; 22: 761-767.
18. Theoharides TC, Singh LK, Boucher W, et al. Corticotropin-releasing hormone induces skin mast cell degranulation and increased vascular permeability, a possible explanation for its proinflammatory effects. *Endocrinology* 1998; 139: 403-413.
19. Tantisira KG, Lake S, Silverman ES, et al. Corticosteroid Pharmacogenetics: Association of sequence variants in CRHR1 with improved lung function in asthmatics treated with inhaled corticosteroids. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 1353-1359.
20. Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, et al. Long-acting beta2-agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial *JAMA* 2001; 285: 2583-2593.
21. Lemanske RF Jr, Sorkness CA, Mauger EA, et al. Inhaled corticosteroid reduction and elimination in patients with persistent asthma receiving salmeterol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2594-2603.
22. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000; 343: 1054-1063.
23. O'Byrne PM, Israel E, Drazen JM. Antileukotrienes in the treatment of asthma. *Ann Intern Med* 1997; 127: 472-480.
24. Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med* 1999; 340: 197-206.
25. Samuelsson B. Leukotrienes: mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation. *Science* 1983; 220: 568-575.
26. Silverman ES, Du J, De Sanctis GT, et al. Egr-1 and Sp1 interact functionally with the 5-lipoxygenase promoter and its naturally occurring mutants. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998; 19: 316-323.
27. Drazen JM, Yandava CN, Dube L, et al. Pharmacogenetic association between ALOX5 promoter genotype and the response to anti-asthma treatment. *Nat Genet* 1999; 22: 168-170.
28. Anderson W, Kalberg C, Edwards L, et al. Effects of polymorphisms in the promoter region of 5-lipoxygenase and LTC₄ synthase on the clinical response to zafirlukast and fluticasone. *Eur Respir J* 2000; 16(Suppl B): 183s.
29. Birben E, Kalaycı Ö, Oguma T, Lilly CM. Eosinophil leukotriene production and ALOX-5 mRNA expression as a function of core promoter genotype. *Am J Res Crit Care Med* 2003; 167: A629.
30. Lam BK, Austen KF. Leukotriene C-4 synthase: a pivotal enzyme in the biosynthesis of the cysteinyl leukotrienes. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: S16-S19.
31. Sanak M, Pierzchalska M, Bazan-Socha S, Szczeklik A. Enhanced expression of the leukotriene C₄ synthase due to overactive transcription of an allelic variant associated with aspirin intolerant asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 23: 290-296.
32. Kawagishi Y, Mita H, Taniguchi M, et al. Leukotriene C₄ synthase promoter polymorphism in Japanese patients with aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 936-942.
33. Sampson AP, Siddiqui S, Buchanan D, et al. Variant LTC(4) synthase allele modifies cysteinyl leukotriene synthesis in eosinophils and predicts clinical response to zafirlukast. *Thorax* 2000; 55(Suppl 2): S28-S31.