

# Psikiyatrik Bozuklukların Tedavisinde Farmakogenomik

Dr. Ercan Abay, Dr. İbrahim Ateş<sup>1</sup>

## ÖZET:

PSİKİYATRİK BOZUKLUKLARIN TEDAVİSİNDE FARMAKOGENOMİK

Farmakogenomik ilaç tedavisine alınan yanıtın önceden tahmin edilebilmesi için genetik bilgiyi kullanan yeni bir alandır. Psikiyatrik bozuklukların patogeneğinde rol oynayan ve ilaç tedavisine alınan yanıtı etkileyen genler son zamanlarda araştırmaların odağı haline gelmiş ve aday genler ve varyantları tanımlanmıştır. Hızla gelişmekte olan moleküler genetik teknikleri bu alandaki ilerlemeye katkıda bulunmaktadır. Günümüzde, psikiyatrik tedaviler deneme-yanılma esasına dayalı olarak ampirik şekilde uygulanmaktadır. Psikiyatrik tedavilerle ilgili farmakogenomik bilgi, bireyin genetik bilgisine göre en yararlı ilacı belirleyerek alınan sonuçları iyileştirecektir. Bu yazıda psikofarmakogenomik konusunda günümüze kadar elde edilen bilgiler gözden geçirilmiştir.

**Anahtar Sözcükler:** Farmakogenomik, psikotrop ilaçlar, farmakogenomik bilgi, psikofarmakogenetik, şizofreni

**Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2002;12:31-36**

## ABSTRACT:

PHARMACOGENOMICS IN THE TREATMENT OF PSYCHIATRIC DISORDERS

Pharmacogenomics is a young field which uses genetic information to predict drug treatment response. Genes that are involved in the pathogenesis of psychiatric disorders and that influence drug treatment response have been the focus of investigation recently and candidate genes and their variants have been identified. The rapidly developing molecular genetic techniques contributed the advance in this field. At present, psychiatric treatment is based on a trial-and-error paradigm and therefore practiced empirically. Pharmacogenomic knowledge of psychiatric treatments will improve outcome by determining most beneficial drug according to the individual's genetic information. Data to date on psychopharmacogenomics is reviewed in this article.

**Key Words:** Pharmacogenomics, psychotropic drugs, pharmacogenomic knowledge, psychopharmacogenetics, schizophrenia

**Bull Clin Psychopharmacol 2002;12:31-36**

## GİRİŞ

Genel popülasyonda yaygın olarak rastlanan psikiyatrik bozuklukların tedavisinde farmakoloji alanında kaydedilen ilerlemeler sayesinde önemli adımlar atılmış, morbidite azaltılmış ve dünya üzerinde milyonlarca insanın yaşam kalitesi arttırılmıştır. Psikofarmakoloji alanında ilk kullanıma giren ilaç, psikotik bozuklukların tedavisinde 1952 yılında kullanılmaya başlanan klorpromazindir. Bu tarihten itibaren birçok psikotrop ilaç duygudurum bozuklukları ve anksiyete bozuklukları gibi çeşitli psikiyatrik bozuklukların tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. İlaç tedavisi konusunda klinik deneyimler hızla artmış ve ilaç tedavilerine her bireyde farklı yanıtlar alındığı ve yan etkilerin de belirgin bireysel farklılıklar gösterdiği gözlenmiştir. Psikiyatristler tedavide kullanılacak ilacı ve dozunu seçerken daha çok deneyimlerini dikkate almışlardır. Bununla birlikte, klinik deneyimler, aile ve ikiz çalışmalarını sonucunda bireyler, ırklar ve etnik kökenler arasında farklılıklar olması (1,2) ve antidepresan tedavilere akrabalar arasında benzer yanıtlar alınmasının (3) ne-

deni olarak genetik etkenler sorumlu tutulmuştur. Bu nedenle ilaçların kinetiğini, reseptörleri ve enzimleri etkileyen genler üzerinde çalışmalar başlamıştır. Moleküler genetik alanında kaydedilen gelişmelerden sonra DNA düzeyinde çalışmalar yapılmaya ve gen içerisindeki polimorfizmler belirlenerek bu polimorfizmlerin tedaviler üzerindeki etkileri incelenmeye başlanmıştır.

Psikiyatrik bozuklukların ortaya çıkmasında genetik etkilerin rol oynadığı uzun zamandır bilinmektedir. Şizofreni, bipolar bozukluk, depresyon gibi psikiyatrik bozukluklarda dizigotik ikizlerle kıyaslandığında monozigotik ikizlerde konkordans oranının yüksek olması genetik geçişin en önemli bulgularındandır. Bozukluklardan sorumlu olan genlerin belirlenmesi için bağlantı çalışmaları yapılmış ve bu çalışmalar sonucunda psikiyatrik bozuklukların Mendelyan kalıtım şekli göstermediği ortaya çıkmıştır. Bağlantı çalışmaları sonucunda tek bir mutasyonun sorumlu olmadığı anlaşılınca, ilişki çalışmaları önem kazanmıştır. Diyabet, hipertansiyon gibi hastalıklarda olduğu gibi psikiyatrik hastalıklarda da genetik geçiş komplekstir ve birçok gen hastalığın oluşumuna katkıda bulunabilir. İlişki çalışmaları

<sup>1</sup>Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Trakya Üniversitesi Tıp Fak. Psikiyatri AD, EDİRNE - 2001  
e-mail: ercanabay@superonline.com

Kabul tarihi / Acceptation date: 04.02.2002

hastalıktan etkilenen bireylerle kontrolleri belirli bir özellik yönünden kıyaslar. İlişki çalışmaları kompleks bozuklukların çalışılmasında daha yararlıdır.

Farmakogenomik, ilaç tedavisine alınan klinik yanıtı etkileyen genleri belirlemeye çalışır. İlaç tedavisine yanıtı önceden tahmin edebilmek her hasta için uygun ilaç seçimine olanak sağlar. Uygun ilaç seçimi sayesinde tedavinin maliyeti azalır, tedavi konusunda zaman kazanılır ve hastanın uzun dönem prognozu daha iyi olur.

Farmakogenomik çalışmaların yürütülmesinde iki önemli esas bulunmaktadır: İlaça yanıt ölçütlerinin tam olarak tanımlanması ve ilacın etki mekanizmasıyla ilgili polimorfik aday genlerin bilinmesi gerekmektedir.

Farmakogenomik araştırmalar için araştırılan ilacın etki mekanizması iyi bilinmelidir. İlacın etki mekanizmasına katkıda bulunan aday genler, aday genlerin varyantları ya da hastalık risk etkenleri tanımlanmalıdır. Gen varyantları ile klinik çalışma bulgularının ilişkisi bilinmelidir.

Farmakogenomik araştırmaların karşısına çıkan birtakım engeller vardır:

1. Hastalıktan sorumlu genlerin tam olmayan penetransı ve Mendelyan olmayan kalıtım paterni
2. Fenotipin yeterince tanımlanmaması
3. Etiyolojik heterojenitenin bulunması ve tanısal komorbidite
4. Tanısal tanımlamalarda standartların yetersiz olması

## ŞİZOFRENİ

Ortalama %1 yaşam boyu yaygınlıkla mental bozuklukların en ciddi olanıdır. Hasta ve ailesinde önemli sorunlara neden olmaktadır. Şizofren hastaların %10'unun özkıyım girişimi ile yaşamına son verdiği ve genel popülasyona göre şizofren hastaların mortalitesinin 7 kat fazla olduğu dikkate alındığında, şizofreninin ölümcül bir hastalık olduğu söylenebilir. DSM-IV şizofreniyi "en azından 6 ay devam eden ve en azından 1 ay boyunca sanrı, varsanı, dezorganize konuşma, dezorganize ya da katatonik davranış, negatif belirtiler gibi en azından 2 aktif evre belirtisinin görüldüğü bozukluk" olarak tanımlamaktadır. Şizofreninin etyolojisi bugüne dek tam olarak aydınlatılamamıştır. Heterojen nedenlerle ortaya çıkan, ancak benzer davranışsal belirtilerin görüldüğü bir bozukluklar grubu olarak nitelendirilmektedir. Birçok araştırma genetik geçişinin olduğunu göstermiştir. İlk tedavide kullanılmaya başlanan klorpromazin ve sonraki yıllarda klinik kullanıma giren diğer antipsikotik ilaçlarla şizofreni tedavisinde önemli adımlar atılmıştır. Klozapin adlı antipsikotik ilacın tedavide kullanılmaya başlanmasından sonra antipsikotik ilaçlar için tipik (geleneksel) ve atipik (yeni) sınıflandırması kullanılmaya başlandı. Tipik antipsikotik ilaçlar hastalarda ekstrapiramidal yan etkilere neden olabilirken, atipik ilaçları kullananlarda bu

yan etki ortaya çıkmaz. Klozapin şizofreni tedavisinde yeni ve umut verici bir dönemi başlatmıştır. Klozapinden sonra risperidon, olanzapin ve ketiapin adlı diğer atipik ilaçlar klinik kullanıma girmiştir. Geleneksel antipsikotik ilaçlara yanıt vermeyen hastaların %30-40'ı klozapin tedavisine iyi yanıt vermektedir. Bununla birlikte, bazı şizofreni olgularında klozapin tedavisiyle hastalık tam remisyona girerken, bazı olgularda beklenen yanıt alınamamaktadır. Eldeki bilgiler hangi hastaların klozapine yanıt vereceğini belirlemede yetersizdir. Bunun ötesinde, diğer atipik antipsikotiklerle elde edilen klinik deneyimlere göre, bir ilaca yanıt veren bir hasta diğerine yanıt vermeyebilmektedir.

Şizofreni konusunda günümüze dek yapılan çalışmalarda dopamin ve serotonin nörotransmitter sistemlerinin aday genleri üzerine odaklanılmıştır. Farmakogenomik çalışmalar klozapinin etki mekanizmasıyla ilişkili ya da şizofreninin patofizyolojisiyle ilişkili aday gen varyantlarının tanımlanmasıyla başlamıştır. Bununla birlikte, bugüne dek klozapinle tedavi edilen hastalar üzerinde farmakogenomik analiz için prospektif bir araştırma yürütülmemiştir. Klozapin yanıtı ile ilgili incelenen ilk aday gen dopamin D<sub>4</sub> reseptörünü kodlayan gendir (DRD4 geni). Klozapinin D<sub>2</sub> reseptöründen çok D<sub>4</sub> reseptörüne afinitesinin olması, DRD4 geninin polimorfik özelliğinin fazla olması ve diğer reseptörlerin aksine D<sub>4</sub> reseptörlerinin prefrontal kortekste yerleşmiş olması nedeniyle klozapinle ilgili araştırmalarda bu gen üzerine odaklanılmıştır. Yapılan çalışmalarda çeşitli DRD4 polimorfizmleri alkolizm ve kişilik özellikleri ile ilişkilendirilmiştir, ancak hiçbir DRD4 polimorfizminin klozapin yanıtı ile ilişkisi kanıtlanamamıştır. Bununla birlikte, D<sub>4</sub> reseptör geni üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda D<sub>4</sub> reseptör geninin ekson 3'ündeki 48 baz çifti tekrarı ile tipik nöroleptik tedavisine yanıt arasında orta derecede ilişki bildirilmiştir (4,5).

Son zamanlarda üzerinde çalışılan bir başka reseptör D<sub>4</sub> ve D<sub>2</sub> reseptörleri ile benzerlikler gösteren D<sub>3</sub> reseptördür. D<sub>3</sub> reseptör geninin ilişki çalışmaları için uygun olan çeşitli işlevsel polimorfizmleri bulunmaktadır. En son tanımlanan gen polimorfizmlerinden birisi de başlatıcı (promoter) bölgede işlevsel polimorfizm gösteren D<sub>2</sub> reseptör gen varyantıdır. Bu varyantın özellikle D<sub>2</sub> reseptör ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynadığı düşünülmektedir. Bu konu üzerinde halen bir çok araştırma yürütülmektedir. D<sub>2</sub> ve D<sub>3</sub> reseptörlerini kodlayan genlerdeki varyasyonlar ile klozapin yanıtı arasındaki ilişki halen kesin olarak bilinmemektedir.

Tipik antipsikotik tedaviye alınan yanıtın dopamin reseptörlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlardan etkilenilebileceği düşünülmüştür. Bu varsayım, Cravchik ve ark.'nın bulguları ile desteklenmiştir. Cravchik ve ark. D<sub>2</sub> reseptörlerinde genetik olarak belirlenen varyasyonların antipsikotik bağlanma afinitelerini etkilediğini bildirmişlerdir (6). Buna karşın, D<sub>2</sub> polimorfizmleri ile antipsikotik yanıt arasında açık bir ilişki bulun-

mamıştır. Ancak şizofren hastalarda dezorganize semptomatoloji ile ilişki gösterilmiştir (7).

D<sub>1</sub> ve D<sub>5</sub> reseptör genlerinde mutasyonlar çeşitli çalışmalarla araştırılmıştır (8,9). Varyantlardan hiçbirinin antipsikotik yanıtıyla tam ilişkisi bulunamamakla birlikte, D<sub>1</sub> geninin 5' çevrilmemiş bölgesindeki polimorfizmle klozapin yanıtı arasında sınırdaki ilişki belirlenmiştir.

Atipik antipsikotiklerin tipik olanlardan en önemli farklılığı serotonin nörotransmitter sistemi üzerindeki etkinliğidir. Serotonin reseptörlerinin 7 alt tipinden 5-HT<sub>2</sub> alt tipleri atipik antipsikotik ilaçların birincil hedefidir. 5-HT reseptörlerini kodlayan genlerin varyantlarının tanımlanması ile bu konudaki farmakogenomik çalışmalar başlamıştır. Yapılan çalışmalarda seçici 5-HT<sub>2A</sub> reseptör antagonistlerinin antipsikotik etki gösterdikleri, klozapinin 5-HT<sub>2A</sub> reseptörlerine yüksek afinitesinin olduğu ve 5-HT<sub>2A</sub> reseptörlerinin halüsinasyonların patofizyolojisinde rol oynayabildikleri belirlenmiş ve bu bilgiler ışığında klozapin yanıtında 5-HT<sub>2A</sub> reseptörlerinin önemli olabileceği düşünülmüştür. Bu reseptör geninin varyantları çalışıldığında T102C, H452T ve G1438A gen varyantları ile klozapin yanıtı arasında ilişki bildiren çeşitli araştırmalar yayınlanmıştır (10,11,12).

Klozapinin diğer 5-HT reseptör alttiplerine de yüksek afinitesinin bulunması nedeniyle bu reseptör alttiplerini kodlayan genler üzerinde de çalışılmıştır. Şizofreninin patofizyolojisinde ve klozapinin etki mekanizmasında rol oynayan beyin bölgelerinde yüksek yoğunlukta bulunduğundan, özellikle 5-HT<sub>2c</sub> reseptör geni (5-HTR2C) üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır. Bir çalışmada Cys23Ser varyantı ile klozapin yanıtı arasında ilişki bildirilmesine karşın (13), bunu izleyen çalışmalarda böyle bir ilişki bulunamamıştır (14,15,16).

5-HT3A geninde üç adet sessiz polimorfizm belirlenmiş olmasına karşın, bunlardan hiçbirisi bir psikiyatrik bozukluk ya da ilaç yanıtı ile ilişkilendirilememiştir. 5-HT4 ve 5-HT7 genlerinde rastlanan seyrek polimorfizmlerle ilgili olarak da benzer sonuçlar elde edilmiştir (17). Şizofreni ve bipolar affektif bozukluk ile ilişkili olduğu bulunan 5-HT5A promoter bölgesindeki -12-A/T polimorfizminin klozapin yanıtı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. 5-HT6 geninde görülen 267-T/C olarak adlandırılan bir sessiz mutasyonun antipsikotik yanıtıyla ilişkisi bulunmuştur (18). 5-HT3B gen mutasyonlarının tedavi yanıtı ile ilişkisi üzerinde halen çalışmalar devam etmektedir.

5-HT1A geninin polimorfizmleri seyrek olarak görüldüğünden bu gen üzerinde farmakogenomik araştırma yapılmamıştır (19). Bununla birlikte, 5-HT1A geninin promoter bölgesinde sık görülen -1018-G/A polimorfizmi son zamanlarda tanımlanmıştır (20).

Günümüze dek yapılan çalışmalarda klozapin tedavisine alınan yanıt ile muskarinik asetil kolin reseptör gen polimorfizmleri (CHRM1-CHRM5) arasında ilişki olduğu gösterilememiştir.

Farmakogenomik çalışmalar reseptör olmayan he-

defler üzerinde de yapılmaktadır. İlk farmakogenomik araştırmalar ilaç atılımı konusunda yapılmıştır. Bugüne dek yapılan çalışmalarda klozapin metabolizması ile ilgili gen varyantları ile klozapin yanıtı arasında ilişki bulunamamıştır. Bir araştırmada HLA geninin HLA B38 aleli ile agranülositoz gelişimi arasında ilişki belirlenmiştir (21). Lahdelma ve ark.'nın yaptığı bir araştırmada tipik antipsikotiklere yanıtı olmayan, ancak klozapine yanıt veren hastalarla HLA A1 aleli arasında ilişki bulunmuştur (22). Klozapin metabolizmasından sorumlu olan enzim sitokrom P 2D6'dır. Bu enzimi kodlayan CYP2D6 alelinin sıklığı ile klozapin yanıtı arasında herhangi bir ilişkiye rastlanmamış ve klozapinin hızlı ya da yavaş metabolize edilmesinin klinik yanıtı etkilemediği bulunmuştur (23).

## DUYGUDURUM BOZUKLUKLARI

Major depresif bozukluk, bipolar I bozukluğu, bipolar II bozukluğu, distimik bozukluk ve siklotimik bozukluk en sık görülen duygudurum bozukluklarıdır. Unipolar depresyonun yaşam boyu yaygınlığı %6 dolaylarındadır. Depresif hastaların üçte ikisinde özkiyım düşünceleri ortaya çıkarken, bu hastaların %10-15'i özkiyım girişiminde bulunurlar. Depresyonun tedavisinde antidepressan ilaçların kullanıma girmesi sonucu farmakoterapi alanında önemli ilerlemeler sağlanmıştır. Monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri, trisiklik antidepressanlar ve son olarak da seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve noradrenalin geri alım inhibitörleri klinik kullanıma girmiş ve milyonlarca insan bu ilaçlarla tedavi edilmiş ve hayatları kurtarılmıştır. Bununla birlikte, antidepressan ilaçlara bireysel yanıtlar çeşitlilik gösterebilmekte ve ilaç tedavisine direnç sık karşılaşılan bir sorun olmaktadır. Hangi hastanın hangi ilaca iyi yanıt vereceğini önceden tahmin etmek mümkün olmamaktadır.

Önemli bir başka duygudurum bozukluğu da %1 yaşam boyu yaygınlığı bulunan bipolar bozukluktur. Şizofreniye göre daha iyi bir seyri olmasına karşın önemli bir morbidite ve ekonomik yük nedenidir. Manik epizodların tedavisinde ve profilaksisinde bir duygudurum düzenleyici ilaç olarak lityumun keşfi bu bozukluğun tedavisinde önemli bir adım olmuştur. Bunun ötesinde antikonvülzan ilaçlar ve antipsikotikler de bipolar bozukluğu bulunan hastaların tedavisinde yararlı olarak bulunmuştur.

Duygudurum bozuklukları üzerine yapılan çalışmalar şizofreni üzerine yapılan farmakogenomik çalışmalara göre oldukça azdır. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, 5-HT transporter (5-HTT) kodlayan genin başlatıcı (promoter) bölgesindeki uzun alelin SSRI tedavisine iyi yanıt ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Son zamanlarda Nakamura ve ark., 5-HTT başlatıcı bölgesinde yeni alel varyantları bulmuş ve varyant sayısının 14'e ulaştığını bildirmişlerdir. Tanımlanan bu yeni varyantlar nedeniyle SSRI' lara yanıt ile ilgili farmakogenomik araştırmalar karmaşık hale gelmiştir.

Di Bella ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 5-HTTLPR varyantlarının serotonerjik antidepresan tedaviye yanıtı cinsiyete bağlı olarak etkileyebileceği öne sürülmüştür (24).

Psikotik özellikler gösteren depresyon duygudurum bozukluklarının şiddetli bir şeklidir ve ilaç tedavisine dirençli olması, uzun dönem morbiditesinin ve rekürrens oranının yüksek olması nedeniyle diğer duygudurum bozukluklarından ayırt edilir. Ayrıca, delüzyonel depresyon diğer duygudurum bozukluklarına göre biyolojik yönden daha homojen bir sendrom olarak kabul edilebilir. Delüzyonel depresyonu bulunan hastalar sıklıkla SSRI grubu ilaçlardan olan fluvoksaminle tedavi edilmektedir, ancak SSRI tedavisine yanıt vermeyen hastalar da seyrek değildir. Serotonin transporter proteini (5-HTT) SSRI grubu antidepresanların etkisi için önemli bir hedeftir ve 5-HTT geni farmakogenomik araştırmalarda üzerinde çalışılan önemli bir aday genidir.

166 kişilik bir çalışmada, delüzyonel depresyon tedavisinde fluvoksaminin etkinliğinin ve delüzyonel olmayan depresyon tedavisinde paroksetinin etkinliğinin 5-HTTLPR polimorfizmi tarafından etkilendiği bulunmuştur. Uzun varyant için homozigot olanlar ve heterozigotlar, kısa varyant için homozigot olanlara göre daha iyi klinik yanıt vermişlerdir (25).

5-HTTLPR'nin bipolar depresyondaki hastalarda total uyku yoksunluğuna yanıt üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, 5-HTTLPR'nin uzun varyantı için homozigot olanların diğerlerine göre total uyku yoksunluğuna daha iyi yanıt verdiği gösterilmiştir (26).

Araştırmalarda ilaçların terapötik etkinliğinin gösterilmesini zorlaştıran ve karmaşık hale getiren önemli bir konu plasebo etkisidir. Araştırmalar akut mani bulunan hastaların %23'ünün, bipolar depresyonu bulunanların %29'unun ve unipolar depresyonu bulunanların %30-40'ının plaseboya yanıt verdiğini göstermiştir. Farmakogenomik çalışmalar plasebo etkisi üzerine de yapılabilir, ancak aday genlerin belirlenmesi bu çalışmaların yürütülmesinde karşılaşılabilecek en önemli güçlük olacaktır.

## PANİK BOZUKLUĞU

Psikotrop ilaç tedavisinin bireyselleştirilebilmesi amacıyla üzerinde çalışılan bir başka gen ise monoamin oksidaz A (MAO-A) genidir (27). Bilindiği gibi MAO-A inhibitörleri panik bozukluğunun tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır. Bu nedenle X'e bağlı MAO-A geninin bu bozukluğun etyolojisinde rol oynadığı ya da ilaç tedavisine alınan yanıtı etkilediği düşünülmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalarda MAO-A promoter bölgesinde polimorfizmler araştırılmış ve bir tekrar polimorfizmi bulunmuştur. Bu polimorfizm 30 baz çiftinden oluşan iki ile beş arasında değişen tekrarlardan oluşmaktadır. Bu polimorfizmlerin MAO-A promoter işlevini etkilediği ve dolayısıyla ilaç tedavisine alınan yanıtı değiştirdiği belirlenmiştir. "3a" olarak adlandırılan

varyant üç tam ve bir kısmi tekrardan oluşur. 3a, 4 ve 5 olarak adlandırılan uzun tekrarlı aleller daha aktiftir. Bunun ötesinde, daha aktif olarak ifade edilen aleller hastalıktan etkilenen kadınlarda, etkilenmeyen kadınlara göre daha yüksek sıklıkta bulunmuşlardır. Hastalıktan etkilenen erkeklerle etkilenmeyenler arasında bu bakımdan herhangi bir farklılık bulunmamıştır (28). Oysa, MAO-A'nın X kromozomu ile bağlantılı olduğu dikkate alındığında, agresyon ile ilgili çalışmalarda olduğu gibi (27), erkeklerin genotip farklılığına daha duyarlı olması beklenirdi. Bu bulguların ışığında, panik bozukluğunun etyopatogenezinin erkekler ve kadınlarda farklı olduğu söylenebilir. Politi ve ark., geri dönüşlü MAO inhibitörü olan moklobemidin belirgin anksiyete semptomları olan kadın hastalarda erkeklerle göre daha etkili olduğunu bulmuşlardır. Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI) ile tedavide cinsiyetler arasında buna benzer bir farklılık bulunamamıştır. Bu sonuçlara göre, panik bozukluğu bulunan kadın hastaların tedavisinde MAO-A inhibitörleri iyi bir seçenek olabilir.

## ALZHEİMER HASTALIĞI

1907 yılında Alois Alzheimer daha sonra kendi adıyla anılacak olan bir klinik durum tanımlamıştır. 4.5 yıldır devam eden progresif demans sürecini 51 yaşındaki bir bayan hastada tanımlamıştır. Kesin Alzheimer Hastalığı tanısı beynin nöropatolojik incelemesi ile konulmaktadır, buna karşın Alzheimer tipi demans tanısı klinik ortamda diğer demans nedenleri dışlanarak konulabilmektedir. Geriatrik hasta popülasyonunda demansın en sık nedeni Alzheimer Hastalığıdır. 65 yaş üzerinde olan kişilerin %10'u ve 85 yaş üzeri olan kişilerin %45'i bu hastalıktan etkilenmektedir. Bu hastalıktan etkilenen hastaların beyinlerinde intranöronal nörofibriller yumaklar ve ekstrasellüler amiloid plaklar oluşur. Tüm çabalara karşın etyolojisi tam olarak belirlenmemiştir. Hastaların bir bölümünde otozomal dominant geçiş olduğu bulunmuştur (Familiyal Alzheimer Hastalığı). Bugüne dek yapılan çalışmalarda erken başlangıçlı olan Familiyal Alzheimer Hastalığı ile üç gen arasında ilişki saptanmıştır. Bu genler  $\beta$ -amiloid prekürsör protein geni, presenilin 1 ve presenilin 2'yi kodlayan genlerdir. Hastalığın en sık görülen şekli olan geç başlangıçlı, sporadik Alzheimer Hastalığında apolipoproteini kodlayan genin E4 alelinin önemli bir risk olduğu belirlenmiştir. Günümüze dek yapılan farmakogenomik çalışmalarda E4 aleli hedef olmuştur. E4 alelinin yokluğu ile takrin tedavisine iyi yanıt arasında ilişki bulunmuştur (29,30). Böyle bir ilişkinin olmadığını bildiren çalışmalar da yapılmıştır. Asetilkolinesteraz inhibitörleri ile tedavide E4 alelinin ilaç tedavisine yanıtı olumsuz etkilediğini bildiren bir çalışma bulunmaktadır (31). Ayrıca, E4 alelinin varlığının ksanomelin (M<sub>1</sub>-spesifik kolinerjik agonist) tedavisine alınan yanıtı olumsuz etkilediği de araştırmaların sonucunda gösterilmiştir (32,33).

Alzheimer hastalığının farmakoterapisinde erken bilişsel bozulmayı yavaşlatmak için asetil kolin esteraz inhibitörleri kullanılmaktadır. Bu hastalıktan sorumlu olan genler ve tedavide kullanılan ilaçların etki mekanizmalarında rol alan genler ve ilgili belirteçler belirlendikçe farmakogenomik çalışmaların başarısı artacaktır.

## FARMAKOGENOMİK ARAŞTIRMALARIN GELECEĞİ

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda ilaç yanıtı değerlendirilirken objektif ölçütlerden çok davranış değişiklikleri dikkate alınmıştır. Oysa ideal bir çalışmada ilaç yanıtı değerlendirilirken önceden araştırmacılar tarafından belirlenen ölçütler kullanılmalıdır. Bunun yanında, daha önceden yapılmış olan çalışmalar retrospektif olarak yürütülmüştür. Bütün bu nedenlerden dolayı farmakogenomik alanında alınması gereken uzun bir yol bulunmaktadır.

Genetik alanında kaydedilecek gelişmeler farmakogenomik alanına da yansımaktadır. Özellikle aday genlerin belirlenmesi önem taşımaktadır. İki çeşit aday genin belirlenmesi gerekir:

1. Hastalıkla ilgili olan genler
2. İlaç etki mekanizmasıyla ilgili genler

Hastalıkla ilgili genler geçmişte yapılan çalışmalarda başarı ile belirlenememiştir, ancak son yıllarda yürütülen çalışmalar umut vericidir. İlacın etki mekanizmasında rol oynadığı düşünülen aday genler ve gen varyantları üzerine yapılan çalışmalar daha başarılı ol-

muştur. Örneğin, serotonin ve dopamin reseptörleri ile ilgili aday genler ve varyantları üzerine çok sayıda çalışma bulunmaktadır.

Farmakogenomik yeni bir alan değildir, ancak psiko-farmakolojiye uygulanması henüz yenidir. İlaç metabolizmasına genetik etki sonucunda bir antidepresan ilacın etkisi uzayabilmekte, bazen aşırı doz sonucu toksik etkiler ortaya çıkabilmektedir. Bazen de istenen plazma düzeyine ulaşamamaktadır. Bu etkiler sonucu antidepresan ilaç aktif metabolitine hızlı dönüşebilmekte ya da aktif ilacın klirensi değişkenlik gösterebilmektedir. Bütün bu etkiler sonucunda ilaç tedavisine alınan yanıtlarda bireysel farklılıklar olabilmektedir. İlaç metabolizmasından sorumlu olan enzimler genellikle belirlenebilmekte ve çoğu kez allelik varyantlar bilinmektedir, ancak birçok başka etken son fenotipin ortaya çıkmasında rol oynamaktadır. Bu nedenle genotip ile fenotip arasında birebir ilişki her zaman yoktur.

Yeni bir alan olmasına ve çalışmalarda karşılaşılan güçlüklerle karşın, farmakogenomik hızlı ilerlemenin kaydedildiği bir alan olarak bilinmektedir. Hastalık etyolojisi ve sürecinde rol alan genler, tedaviyi doğrudan ya da dolaylı etkileyen genler üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Farmakoloji, epidemiyoloji, biyokimya, genetik, moleküler biyoloji ve psikiyatri alanında birçok uzman konu üzerinde çalışmaktadır. Bu sayede, genetik varyasyonlara göre farmakolojik tedaviler bireyselleştirilecek ve tedavilerde daha kısa zamanda daha iyi sonuçlar alınacaktır.

## Kaynaklar:

1. Frackiewicz EJ, Sramek JJ, Herrera JM, Kurtz NM, Cutler NR. Ethnicity and antipsychotic response. *Ann Pharmacother* 1997; 31:1360-1369.
2. Varner RV, Ruiz P, Small DR. Black and white patients response to antidepressant treatment for major depression. *Psychiatr Q* 1998; 69:117-125.
3. Franchini L, Serretti A, Gasperini M, Smeraldi E. Familial concordance of fluvoxamine response as a tool for differentiating mood disorder pedigrees. *J Psychiatr Res* 1998; 32:255-259.
4. Hwu HG, Hong CJ, Lee YL, Lee PC, Lee SF. Dopamine D<sub>4</sub> receptor gene polymorphisms and neuroleptic response in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1998; 44:483-7.
5. Cohen BM, Ennulat DJ, Centorrino F, Matthyse S, Konieczna H, Chu HM. Polymorphisms of the dopamine D<sub>4</sub> receptor and response to antipsychotic drugs. *Psychopharmacology* 1999; 141:6-10.
6. Cravchik A, Sibley DR, Gejman PV. Analysis of neuroleptic binding affinities and potencies for the different human D<sub>2</sub> dopamine receptor missense variants. *Pharmacogenetics* 1999; 9:17-23.
7. Serretti A, Macciardi F, Smeraldi E. Dopamine receptor D<sub>2</sub> Ser Cys311 variant associated with disorganized symptomatology of schizophrenia. *Schizophr Res* 1998; 34:207-10.
8. Cichon S, Nöthen MM, Stöber G, Schroers R, Albus M, Maier W. Systematic screening for mutations in the 5'-regulatory region of the human dopamine D<sub>1</sub> receptor (DRD1) gene in patients with schizophrenia and bipolar affective disorder. *Am J Med Genet* 1996; 67:424-8.
9. Feng JN, Sobell JL, Heston LL, Cook EH, Goldman D, Sommer SS. Scanning of the dopamine D<sub>1</sub> and D<sub>5</sub> receptor genes by REF in neuropsychiatric patients reveals a novel missense change at a highly conserved amino acid. *Am J Med Genet* 1998; 81:172-8.
10. Arranz MJ, Munro J, Sham P, Kirov G, Murray RM, Collier DA, Kerwin RW. Meta-analysis of studies on genetic variation in 5-HT<sub>2A</sub> receptors and clozapine response. *Schizophr Res* 1998; 32:93-99.
11. Arranz MJ, Munro J, Owen MJ, Spurlock G, Sham PC, Zhao J, Kirov G. Evidence for association between polymorphism in the promoter and the coding regions of the 5-HT<sub>2A</sub> receptor gene and response to clozapine. *Mol Psychiatry* 1998; 3:61-66.
12. Masellis M, Basile V, Meltzer HY, Lieberman JA, Sevy S, Macciardi FM. Serotonin subtype 2 receptor genes and clinical response to clozapine in schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology* 1998; 19:123-132.

13. Sodhi MS, Arranz MJ, Curtis D, Ball DM, Sham P, Roberts GW. Association between clozapine response and allelic variation in the 5-HT<sub>2c</sub> receptor gene. *Neuroreport* 1995; 7:169-172.
14. Malhotra AK, Goldman D, Ozaki N, Rooney W, Clifton A, Buchanan RW. Clozapine response and the 5HT(2C)Cys(23)Ser polymorphism. *Neuroreport* 1996; 7:2100-2.
15. Rietschel M, Naber D, Fimmers R, Möller HJ, Propping P, Nöthen MM. Efficacy and side effects of clozapine not associated with variation in the 5-HT<sub>2c</sub> receptor. *Neuroreport* 1997; 8:1999-2003.
16. Masellis M, Basile V, Meltzer HY, Lieberman JA, Sevy S, Macciardi FM. Serotonin subtype 2 receptor genes and clinical response to clozapine in schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology* 1998; 19:123-32.
17. Erdmann J, Nöthen MM, Shimron-Abarbanell D, Rietschel M, Albus M, Bormann M. The human serotonin 7 (5-HT<sub>7</sub>) receptor gene: genomic organization and systematic mutation screening in schizophrenia and bipolar affective disorder. *Mol Psychiatry* 1996; 1:392-7.
18. Yu YWY, Tsai SJ, Lin CH, Hsu CP, Yang KH, Hong CJ. Serotonin-6 receptor variant (C267T) and clinical response to clozapine. *Neuroreport* 1999; 10:1231-3.
19. Kawanishi Y, Harada S, Tachikawa H, Okubo T, Shiraishi H. Novel mutations in the promoter and coding region of the human 5-HT<sub>1A</sub> receptor gene and association analysis in schizophrenia. *Am J Med Genet* 1998; 81:434-9.
20. Wu S, Comings DE. A common C-1018G polymorphism in the human 5-HT<sub>1A</sub> receptor gene. *Psychiatr Genet* 1999;9: 105-6.
21. Valevski A, Klein T, Gazit E, Meged S, Stein D, Elizur A, Narinsky ER, Kutzuk D, Weizman A. HLA-B38 and clozapine-induced agranulocytosis in Israeli Jewish schizophrenic patients. *Eur J Immunogenet* 1998; 25:11-13.
22. Lahdelma L, Ahokas A, Andersson LC, Suvisaari J, Hovatta I, Huttunen MO, Koskimies S. Human Leukocyte Antigen A-1 predicts a good therapeutic response to clozapine with a low risk of agranulocytosis in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21:4-7.
23. Arranz MJ, Dawson E, Shaikh S, Sham P, Sharma T, Aitchison K, Crocq MA, Gill M, Kerwin R, Collier DA. Cytochrome P4502D6 genotype does not determine response to clozapine. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 39:417-420.
24. Di Bella D. Obsessive-compulsive disorder, treatment response and the 5HTT gene. *Am. J. Med. Genet.* 2000; 96:536.
25. Zanardi R, Benedetti F, Di Bella D, Catalano M, Smeraldi E. Genetic influence on response to serotonergic antidepressants. *Am J Med Genet* , 2000; 96:538.
26. Benedetti F. Genetic differences in antidepressant response to sleep deprivation. *Am J Med Genet*, 2000; 96:537.
27. Shih JC, Thompson RF. Monoamine oxidase in neuropsychiatry and behavior. *Am J Hum Genet* 1999; 65:593-598.
28. Deckert J, Catalano M, Sygailo YV, Bosi M, Okladnova O, Di Bella D, Nothen MM. Excess of high activity monoamine oxidase A gene promoter alleles in female patients with panic disorder. *Hum Mol Genet* 1999; 8:621-624.
29. Farlow MR. Apolipoprotein E genotype and gender influence response to tacrine therapy. *Ann New York Acad Sci* 1996; 802:101-110.
30. Knapp MJ, Knopman DS, Solomon PR, Pendlebury WW, Davis CS, Gracon SI. A 30 week randomized controlled clinical trial of high doses of tacrine in patients with Alzheimer's disease. *J Am Med Assoc* 1994; 271:985-991.
31. Poirier J, Delisle MC, Quirion R, Aubert I, Farlow M, Lahiri D, Hui S, Bertrand P. Apolipoprotein E4 allele as a predictor of cholinergic deficits and treatment outcome in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995; 92:12260-12264.
32. Alstiel L. Apo E genotype and clinical outcome in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1998; 19:33.
33. Poirier J. Apolipoprotein E4, cholinergic integrity and the pharmacogenetics of Alzheimer's disease. *J Psychiatr Neurosci* 1999; 24:147-153.