



## BÖLÜM 10

# Kronik Psikiyatrik Hastalıklarda Farmakogenetik

Ahmet ÖZERCAN<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Farmakogenetik (PGt); genetik çeşitliliğin farmakolojik tedaviye yanıt ve/veya kullanılan farmakolojik tedavinin yan etkileri ile ilişkisi gibi ilaçların güvenliği ve etkinliği konularının araştırıldığı bir bilim dalıdır. Farmakogenetik terimi ilk olarak 1959'da Friederich Vogel tarafından kalıtımın farmakolojik tedavi yanıtı üzerindeki etkisini tanımlamak için kullanılmıştır. İlk farmakogenetik çalışmaların çoğunda genetik varyasyonun fenotipik belirteçleri (kan veya idrardaki ilaç/metabolit konsantrasyonları, doğrudan enzim aktivitesi ölçümleri gibi) kullanılmış ve ilaçların farmakokinetiği (absorbsiyon, dağılım, metabolizma ve eliminasyonu) ve farmakodinamiği (reseptörler ve taşıyıcı proteinler) hakkında önceki bilgilere dayanılarak seçilen aday genlere odaklanılmıştır. Bu nedenlerle ilk araştırmalardaki ilerlemeler sınırlı olmuştur. 2003'te İnsan Genom Projesinin tamamlanmasıyla daha kapsamlı genetik bilgi tabanı ve gelişmiş moleküler teknolojilerle farmakogenetik alanı hızla gelişim göstermiştir. Bu ilerlemelerden en önemlisi genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) ile tüm genom boyunca genetik değişkenliğin incelenebilir olmasıdır. Bu ilerlemeler, incelenen tek genlerden

neredeyse tüm genomun incelenmesini tanımlayan yeni bir terim olan farmakogenomik (PGx) kavramını ortaya çıkarmıştır. Farmakogenetik ve farmakogenomik günümüzde sıklıkla birbirinin yerine kullanılmaktadır ve her iki tanım da ilaç metabolizasyonunda rol oynayan enzimler, ilaç taşıyıcı proteinler, ilaçların hedef reseptörleri ile ilişkili genetik farklılıkların, ilaçların etkinliği ve/veya tolere edilebilirliğine etkisini araştıran geniş çalışma alanını içermektedir (1–5).

PGx; kişiye özel genetik değişkenliğin ilaç dozlarının optimizasyonu, ilaçların etkinliği ve ilaç yan etkileri ile ilişkisini inceler, genetik çeşitliliğin tedaviye etkisini değerlendirerek kişiselleştirilmiş tedavinin gelişiminde önemli rol oynar (6).

### GENETİK ÇEŞİTLİLİK VE TEK NÜKLEOTİD POLİMORFİZMLERİ (SNP)

Genetik varyasyonların kaynağının çoğu genomun farklı bölümlerinde ve farklı oranlarda meydana gelen mutasyon süreçleri ile açıklanmaktadır. Genetik değişkenliğin kapsamı, mutasyon oranından ve mutasyonun gözlemlendiği popülasyonun büyüklüğünden etkilenir (7).

Genetik çeşitliliğe neden olan en yaygın mutasyonel değişiklik türü DNA dizisinde tek bir

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, ahmet.ozercan@gmail.com

çalışmalarda farklı sonuçlar olsa da tedavi başlangıcından önce farmakogenetik test ile kişilerin metabolizör fenotiplerinin belirlenmesi halen yaygın bir klinik uygulama değildir (riskli gruplarda karbamazepin ve okskarbazepin için HLA testleri hariç). Klinisyenler bir ilacın iyi tolere edildiği ve etkili olduğu durumda PGx testlerini uygulama konularında dikkatli olmalıdırlar. Genetik polimorfizme bağlı kişiler arası farklılık klinisyenler tarafından tedavi başlangıcında, tedavi yanıtının değerlendirilmesinde, çoklu ilaç kullanımında ve yan etki takibinde değerlendirilmeli; bu durumları etkileyecek bireysel ve çevresel özelliklerle birlikte düşünülmelidir.

Türkiye’de PGx testleri çoğunlukla özel genetik laboratuvarlarda uygulanmaktadır. Klinisyenler tarafından PGx testi istenirken, psikotroplarla ilişkili ilaç-gen etkileşiminde kılavuzlar arasında tutarlılığın olmadığı hatırlanmalıdır. Ticari çoklu gen panelleri içerisinde klinisyenin tedavi yönetimini etkilemeyecek gen panelleri bulunabilir. Bu yüzden klinisyenler hangi durumlarda PGx testlerine başvurulacağı, mevcut duruma sebep olabilecek farmakogenetik etkileşim, istenilecek gen panelleri ve test sonuçlarının nasıl yorumlanacağı konularında ayrıntılı bilgi almak için CPIC, DPWG, FDA kılavuzlarına ve çevrimiçi farmakogenetik bilgi tabanlarına başvurabilirler (38,50).

## KAYNAKLAR

1. Bousman CA, Menke A, Müller DJ. Towards pharmacogenetic-based treatment in psychiatry. *Journal of Neural Transmission*. Springer Vienna; 2019;126(1): 1–3. doi:10.1007/s00702-018-01968-9
2. Padmanabhan S. Chapter 1 - Pharmacogenomics and Stratified Medicine. In: Padmanabhan SBT-H of P and SM (ed.) San Diego: Academic Press; 2014. p. 3–25. doi:https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386882-4.00001-3
3. Yeo K-TJ, Babic N, Wu AHB. Issues in Translation of Pharmacogenomics into Clinical Practice BT - Pharmacogenomic Testing in Current Clinical Practice: Implementation in the Clinical Laboratory. In: Wu AHB, Yeo K-TJ (eds.) Totowa, NJ: Humana Press; 2011. p. 3–14. doi:10.1007/978-1-60761-283-4\_1
4. Collins FS, Morgan M, Patrinos A. The Human Genome Project: Lessons from large-scale biology. *Science*. 2003;300(5617): 286–290. doi:10.1126/science.1084564
5. Zandi PP, Judy JT. The promise and reality of pharmacogenetics in psychiatry. *Psychiatric Clinics of North America*. Elsevier Ltd; 2010;33(1): 181–224. doi:10.1016/j.psc.2009.12.001
6. Shah RR, Shah DR. Personalized medicine: Is it a pharmacogenetic mirage? *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2012;74(4): 698–721. doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04328.x
7. Özden A, Emir F. Genetik Polimorfizm ve Polimorfizm Çalışmaları. *Güncel Gastroenteroloji*. 2006; 24–28.
8. Murphy KM, Cooper A, Tobias ES. Chapter 3 - The Human Genome, Gene Regulation, and Genomic Variation. In: Padmanabhan SBT-H of P and SM (ed.) San Diego: Academic Press; 2014. p. 41–56. doi:https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386882-4.00003-7
9. Wright AF. Genetic Variation: Polymorphisms and Mutations. *eLS*. 2005; 1–10. doi:10.1038/npq.els.0005005
10. Vose CW, Ings RMJ. CHAPTER 7: Drug Metabolism. *The Handbook of Medicinal Chemistry*. Royal Society of Chemistry; 2014. p. 184–207. doi:10.1039/9781782621836-00184
11. Zhao M, Ma J, Li M, et al. Cytochrome p450 enzymes and drug metabolism in humans. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(23): 1–16. doi:10.3390/ijms222312808
12. Ingelman-Sundberg M. The human genome project and novel aspects of cytochrome P450 research. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2005;207(2 SUPPL.): 52–56. doi:10.1016/j.taap.2005.01.030
13. Manikandan P, Nagini S. Cytochrome P450 Structure, Function and Clinical Significance: A Review. *Current Drug Targets*. 2017;19(1): 38–54. doi:10.2174/1389450118666170125144557
14. Preissner SC, Hoffmann ME, Preissner R, et al. Polymorphic cytochrome P450 enzymes (CYPs) and their role in personalized therapy. *PLoS ONE*. 2013;8(12): 1–12. doi:10.1371/journal.pone.0082562
15. *Cytochrome (CYP) P450 Metabolism - PsychDB*. [Online] <https://www.psychdb.com/meds/cytochrome-p450#cyp-table-1>
16. Demet MM, Deniz F, Şimşek E, et al. Prevalence of prescription of psychotropic drugs and drug-drug interactions: The cytochrome P450 system. *Klinik Psikiyatri Bülteni*. Celal Bayar Üniversitesi, Tip Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı; 2003;13(2): 43–49. <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edselc&AN=edselc.2-52.0-0037696790&lang=tr&site=eds-live&scope=site&authtype=ip,uid>
17. Hakkola J, Hukkanen J, Turpeinen M, et al. Inhibition and induction of CYP enzymes in humans: an update. *Archives of toxicology*. 2020;94(11): 3671–3722. doi:10.1007/s00204-020-02936-7
18. Hahn M, Roll SC. The influence of pharmacogenetics on the clinical relevance of pharmacokinetic drug–drug interactions: Drug–gene, drug–gene–gene and drug–drug–gene interactions. *Pharmaceuticals*. 2021;14(5). doi:10.3390/ph14050487

19. Hanley MJ, Cancalon P, Widmer WW, et al. The effect of grapefruit juice on drug disposition. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*. 2011;7(3): 267–286. doi:10.1517/17425255.2011.553189
20. Briguglio M, Hrelia S, Malaguti M, et al. Food bioactive compounds and their interference in drug pharmacokinetic/pharmacodynamic profiles. *Pharmaceutics*. 2018;10(4). doi:10.3390/pharmaceutics10040277
21. Hicks JK, Bishop JR, Gammal RS, et al. A Call for Clear and Consistent Communications Regarding the Role of Pharmacogenetics in Antidepressant Pharmacotherapy. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2020;107(1): 50–52. doi:10.1002/cpt.1661
22. Milosavljević F, Bukvić N, Pavlović Z, et al. Association of CYP2C19 and CYP2D6 Poor and Intermediate Metabolizer Status with Antidepressant and Antipsychotic Exposure: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(3): 270–280. doi:10.1001/jamapsychiatry.2020.3643
23. Jukic MM, Smith RL, Haslemo T, et al. Effect of CYP2D6 genotype on exposure and efficacy of risperidone and aripiprazole: a retrospective, cohort study. *The Lancet. Psychiatry*. Lancet Psychiatry; 2019;6(5): 418–426. doi:10.1016/S2215-0366(19)30088-4
24. Hizli Sayar G, Eryilmaz G, Özten E, et al. Psikiyatriye sitokrom P450 fenotiplerinin kullanımı. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2014;15(4): 358–364. doi:10.5455/apd.42867
25. Sükrü Aynacıoğlu A, Sachse C, Bozkurt A, et al. Low frequency of defective alleles of cytochrome P450 enzymes 2C19 and 2D6 in the Turkish population. *Clinical pharmacology and therapeutics*. Clin Pharmacol Ther; 1999;66(2): 185–192. doi:10.1053/CP.1999.V66.100072001
26. AYNACIOĞLU Ş. The Importance of Pharmacogenetics on the Drug Therapy of Psychiatric Diseases. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2001;4(4): 249–252. <https://dx.doi.org/>
27. Dean L. Carbamazepine Therapy and HLA Genotype. *Medical Genetics Summaries*. 2012;(Md): 1–18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28520367>
28. Corponi F, Fabbri C, Serretti A. Pharmacogenetics in Psychiatry. *Advances in pharmacology (San Diego, Calif.)*. United States; 2018;83: 297–331. doi:10.1016/bs.apha.2018.03.003
29. Bousman C, Al Maruf A, Muller DJ. Towards the integration of pharmacogenetics in psychiatry: a minimum, evidence-based genetic testing panel. *Current Opinion in Psychiatry*. 2019;32(1): 7–15. doi:10.1097/YCO.0000000000000465
30. Jeffrey Shuren, M.D., J.D., director of the FDA's Center for Devices and Radiological Health and Janet Woodcock, M.D., director of the FDA's Center for Drug Evaluation and Research on agency's warning to consumers about genetic tests that claim to predict patients' responses to specific medications | FDA. [Online] <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/jeffrey-shuren-md-jd-director-fdas-center-devices-and-radiological-health-and-janet-woodcock-md>
31. Bousman CA, Bengesser SA, Aitchison KJ, et al. Review and Consensus on Pharmacogenomic Testing in Psychiatry. *Pharmacopsychiatry*. 2021;54(1): 5–17. doi:10.1055/a-1288-1061
32. van Schaik RHN, Müller DJ, Serretti A, et al. Pharmacogenetics in Psychiatry: An Update on Clinical Usability. *Frontiers in Pharmacology*. 2020;11(September): 1–6. doi:10.3389/fphar.2020.575540
33. Hicks JK, Sangkuhl K, Swen JJ, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2017;102(1): 37–44. doi:10.1002/cpt.597
34. Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of selective serotonin reuptake inhibitors. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2015;98(2): 127–134. doi:10.1002/cpt.147
35. Brouwer JMJJ, Nijenhuis M, Soree B, et al. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction between CYP2C19 and CYP2D6 and SSRIs. *European Journal of Human Genetics* 2021. Nature Publishing Group; 2021; 1–7. doi:10.1038/s41431-021-01004-7
36. *Table of Pharmacogenetic Associations | FDA*. [Online] <https://www.fda.gov/medical-devices/precision-medicine/table-pharmacogenetic-associations#updates>
37. Pritchard D, Patel JN, Stephens LE, et al. Comparison of FDA Table of Pharmacogenetic Associations and Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2022;79(12): 993–1005. doi:10.1093/ajhp/zxac064
38. *Clinical Guideline Annotations*. [Online] <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotations>
39. Murphy LE, Fonseka TM, Bousman CA, et al. Gene-drug pairings for antidepressants and antipsychotics: level of evidence and clinical application. *Molecular Psychiatry*. Springer US; 2022;27(1): 593–605. doi:10.1038/s41380-021-01340-6
40. Dean L. Venlafaxine Therapy and CYP2D6 Genotype. *Medical Genetics Summaries*. 2012;(MD): 1–11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28520361>
41. *Prioritization of CPIC Guidelines – CPIC*. [Online] <https://cpicpgx.org/prioritization-of-cpic-guidelines/>
42. Yoshida K, Müller DJ. Pharmacogenetics of Antipsychotic Drug Treatment: Update and Clinical Implications. *Complex Psychiatry*. 2019;5(Suppl. 1): 1–26. doi:10.1159/000492332
43. *Annotation of DPWG Guideline for aripiprazole and CYP2D6*. [Online] <https://www.pharmgkb.org/guideline-Annotation/PA166104937/annotation>
44. *Annotation of DPWG Guideline for risperidone and CYP2D6*. [Online] <https://www.pharmgkb.org/guideline-Annotation/PA166104943>

45. Swen JJ, Nijenhuis M, De Boer A, et al. Pharmacogenetics: From bench to byte an update of guidelines. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. Nature Publishing Group; 2011;89(5): 662–673. doi:10.1038/clpt.2011.34
46. *Annotation of DPWG Guideline for quetiapine and CYP3A4*. [Online] <https://www.pharmgkb.org/guideline-Annotation/PA166265421>
47. Phillips EJ, Sukasem C, Whirl-Carrillo M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for HLA Genotype and Use of Carbamazepine and Oxcarbazepine: 2017 Update. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2018;103(4): 574–581. doi:10.1002/cpt.1004
48. Manson LEN, Swen JJ, Guchelaar HJ. Diagnostic Test Criteria for HLA Genotyping to Prevent Drug Hypersensitivity Reactions: A Systematic Review of Actionable HLA Recommendations in CPIC and DPWG Guidelines. *Frontiers in Pharmacology*. 2020;11(September). doi:10.3389/fphar.2020.567048
49. *Annotation of DPWG Guideline for lamotrigine and HLA-B*. [Online] <https://www.pharmgkb.org/guideline-Annotation/PA166265341>
50. Kumar A, Kearney A. The use of pharmacogenetic testing in psychiatry. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*. 2021;33(11): 849–851. doi:10.1097/JXX.0000000000000666