




Bireysel Tıp ve Farmakogenomik

Personalized Medicine and Pharmacogenomics

 Mert Can ONGUN^a,
 Elif BABAOĞLU^b,
 Melih Ö. BABAOĞLU^a

^aHacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Farmakoloji ABD,
Ankara, Türkiye
^bHacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları ABD,
Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi/Correspondence:

Melih Ö. BABAOĞLU
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Farmakoloji ABD,
Ankara, Türkiye
babaoglu@hacettepe.edu.tr

ÖZET Bireysel tıp ya da diğer bir deyişle kişiselleştirilmiş tıp, bireylerin genetik, moleküler ve çevresel özelliklerinin gözetilerek hastalıkların tanı ve tedavisinde farklı yaklaşımlar geliştirilmesi olarak tanımlanabilir. Bireysel tıp, tedaviyi hem etkinlik hem de güvenilirlik yönünden kişiselleştirmeyi amaçlar. Bu yeni alanın önemli bir bileşeni olarak farmakogenomik, ilaç yanıtında gözlenen bireyler arası değişiklikte genetik faktörlerin katkısını inceler. Farmakogenomik çalışmaların temel amacı, ilaç metabolizmasından sorumlu enzimler, ilaç taşıyıcıları ve ilaç hedeflerini kodlayan genlerdeki genetik varyasyonların ilaç yanıtı ile ilişkilendirilmesidir. Genomik bilgiye dayalı ilaç ve doz seçimi yalnızca tedavi başarısını artırmaz, ayrıca ilaçların zararlı etkilerini de azaltmaya yardımcı olabilir. Genetik varyasyonların ilaç yanıtı, metabolizması, atılımı ve toksisitesi üzerindeki etkilerinin anlaşılması sayesinde geleneksel deneme yanılma yaklaşımının yerini bireysel tıbbın alması sağlanabilir. Bu dönüşümün oluşmasında düşük maliyetle hızlı genotiplleme yapabilecek *in vitro* diyagnostik testlerin geliştirilmesi önemlidir. Günümüzde, çok sayıda alelin aynı anda genotiplemesine olanak veren *in vitro* diyagnostik testler geliştirilmektedir. *In vitro* diyagnostik testler hem araştırma hem de klinik uygulama alanlarında giderek daha fazla yer edinmektedir.

Anahtar Kelimeler: Bireyselleştirilmiş tıp; farmakogenetik; sitokrom P450 enzim sistemi; metabolizma; tanı teknikleri ve prosedürleri

ABSTRACT Personalized medicine can be defined as the use of combined knowledge of genetic, molecular and environmental properties about a person to predict disease susceptibility, disease progression and treatment response. As a crucial component of this emerging field, pharmacogenomics aims to define the role of genetic factors in inter-individual variation of drug metabolism and response. Pharmacogenomics associates drug responses with variants of genes encoding drug metabolizing enzymes, drug transporters and drug targets. Drug and dose selection based on genetic information may not only increase the success of treatment, but also help to prevent adverse effects and toxicity. A better understanding of genetic variations and their effects on drug response may allow personalized medicine to replace the traditional trial-and-error approach. To accelerate this transformation, it is important to develop *in vitro* diagnostic tests that will enable simple and fast genotyping at low costs. Recently, *in vitro* diagnostic tests have been developed that allow simultaneous genotyping of multiple alleles. *In vitro* diagnostic tests have an expanding role in personalized medicine in both research and clinical practice.

Keywords: Precision medicine; pharmacogenetics; cytochrome P450 enzyme system; metabolism; diagnostic techniques and procedures

Bireysel tıp ya da diğer bir deyişle kişiselleştirilmiş tıp, hastalıkların tanı ve tedavisinde tek veya standart bir uygulama yerine bireyin genetik, moleküler ve çevresel özelliklerinin gözetilerek farklı yaklaşımlar geliştirilmesi olarak tanımlanabilir. Bireysel tıp yaklaşımı çoğunlukla hastaların alt-gruplara ayrılmasını ve her bir alt-grupta farklı tedavi yöntemlerinin kullanılmasını betimlese de, bireylerin hastalığa ne derece yatkınlık gösterdiği (disease-susceptibility) ve hastalık prognozunun kişilerin genetik/moleküler yapı, demografik ve çevresel niteliklerine göre öngörülmesi de çoğunlukla bu kavram içinde yer alır.¹ Örneğin, *BRCA1* veya *BRCA2* genetik mutasyonlarını taşıyan kişilerde meme kanseri riskinin arttığı bilinmektedir.² Benzer şekilde, *APOE* genindeki ε4 alelini taşıyanlarda Alzheimer hastalığı görülme sıklığı daha fazladır.³ Son dönemdeki bazı çalışmalarda, madde bağımlılığının oluşması ile ilaç taşıyıcı proteinlerinin genetik polimorfizmlerinin arasındaki ilişki gösterilmiştir.⁴

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Ongun MC, Babaoğlu E, Babaoğlu MÖ. Bireysel tıp ve farmakogenomik. Koçdor H, Pa-
buççoğlu A, Zihnioğlu F, Sağın F, editörler.
Sağlık Biyoteknolojisi. 1. Baskı. Ankara: Tür-
kiye Klinikleri; 2022. p.58-66.

İlaç etkisinde gözlenen bireyler arası farklılıkları açıklamada genomik varyasyonlar ve polimorfizmler önemli yer tutar. Fizyolojik özellikler açısından benzer hastalara benzer dozda aynı ilaç uygulandığında, bunlardan bazıları ilaca beklenildiği gibi yanıt verirken bazılarında ise beklenen etki görülmeyebilir ya da advers (ters) etkiler gelişebilir. Farmakogenetik ve farmakogenomik birbirinin yerine kullanılan kavramlar olsa da farmakogenomik sıklıkla, çok sayıda genetik varyantın ilaç yanıtına etkisini; farmakogenetik ise monogenik varyasyonların etkisini inceleyen çalışmalarla ilgili tanımlar olarak kullanılır.

İlaç metabolize eden enzimler, ilaç taşıyıcıları ve ilaç hedeflerini kodlayan genlerde çok sayıda polimorfik varyasyon saptanmıştır. Bu varyasyonlar arasında tek nükleotid polimorfizmleri (SNP), kopya sayısı varyantları (CNV), insersiyon ve delesyon polimorfizmleri bulunur. Bazı SNP'lerin fenotipik özellikler üzerinde etkisi olmayabilir, bazıları ise ilaç metabolizmasını 10-100 kattan fazla değiştirebilir.⁵ İnsan genomunda 3.5 milyondan fazla SNP'in varlığı öngörülmektedir. Bireysel tıp uygulamalarında ilaç farmakokinetiğini ve farmakodinamiğini etkileyen SNP'lerin saptanması farmakogenomik çalışmaların amaçlarından biridir. Bu amacı sağlamak için genetik ilişkilendirme çalışmaları yapılabilir. Az sayıda SNP ile ilaç yanıtları arasındaki ilişkiyi araştıran aday gen çalışmaları ve günümüzde yaygın olarak kullanılan ekzom analizi veya genom boyu ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) bu tür çalışmalardandır. Genomda geniş bölgeleri inceleyen analiz yöntemlerinde, aynı anda yüz binlerce SNP saptanabilir ve ilaç yanıtları ile çok sayıda SNP'in ilişkisi araştırılabilir. PharmGKB, dbSNP, GWAS Central gibi veritabanları, genetik polimorfizmlerin ilaç yanıtı üzerindeki etkisi hakkında bilgiye kolay erişimi sağlar.

Klinikte rutin tedavi yaklaşımında, her hastaya standart tedavi protokolleri uygulanır, beklenen yararın görülmemesi ya da istenmeyen etkiler gözlenmesi durumunda tedavide değişiklik yapılır. Tedavi şekline ve dozuna ulaşmada bu yaklaşım, deneme-yanılma yöntemini kullanır. Bireye özgü tedavi yaklaşımında ise, genetik değişkenliğin ilaç emilimi, dağılımı, metabolizması, atılışı ve ilaç etkisi üzerindeki etkisi incelenerek, her hastanın kişisel gereksinimine uygun tedavinin öngörülebilmesi amaçlanır. Farmakogenomik testlerin klinik alanda uygulanmasında temel hedef, her birey için doğru ilacın ve dozunun seçilmesidir. Böylece tedavi etkinliğinin artırılması ve yan etkilerin azaltılması amaçlanır. Bireysel tıp uygulamalarına genetik araştırmaların bir diğer katkısı, yeni ilaç hedefi oluşturabilecek genetik varyantların ve moleküler belirteçlerin tanımlanabilmesidir. Farmakogenomik çalışma-

larda elde edilen bilgilerin klinik uygulamaya geçmesini amaçlayan Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC), The Personalised Medicine Consortium (PMC), Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) gibi uluslararası araştırma konsorsiyumları kurulmuştur. Bu gruplar genetik bilginin ilaç türü ve dozu seçiminde kullanılabilmesi için rehberler yayınlamıştır. Bu rehberler hasta için uygun ilacın ve dozun seçiminde kullanılır. İlaç etkisini ve güvenilirliğini etkileyen önemli farmakogenomik belirteçler ilaç bilgi dokümanlarında da yer alır. Halen ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onlarca ilaç için farmakogenomik bilginin ve biyobelirteçlerin ilaç dokümanlarında yer almasını talep etmektedir.⁶ Bu ilaçlardan ve sunulması istenen farmakogenomik bilgilerden bazıları Tablo 1'de verilmektedir.

FARMAKOGENOMİK VE İLAÇ METABOLİZMASI

İlaç metabolizmasında rol oynayan enzimlerin önemli bir bölümü sitokrom P450 (CYP) enzim ailesindedir. Bu enzimler arasında en çok genetik polimorfizm gösteren CYP2D6, CYP2C9 ve CYP2C19'dur. Bunun yanı sıra konjugasyondan sorumlu faz 2 enzimleri tiopürin S-metil transferaz ve üridin difosfat glukuronil transferaz ve benzeri enzimlerin genetik polimorfizmleri incelenmiştir. Metabolizmadan sorumlu enzimlerin genetik polimorfizmleri, zayıf, orta, hızlı ve çok hızlı metabolizör gibi fenotipik özelliklere yol açar. "Zayıf" metabolizörlerde çok düşük veya sıfıra yakın enzim aktivitesi ölçülür. "Hızlı" metabolizörlerde normal kabul edilen düzeyde ve "orta" metabolizörlerde yavaşlamış enzim aktiviteleri ölçülebilir. İlgili genin birden fazla kopyası bulunan bireylerde ise "çok hızlı" metabolizör fenotipi görülür. Zayıf metabolizör ve çok hızlı metabolizör gibi uç metabolizma hızlarına yol açan genotiplere sahip bireylerin bazılarında beklenmedik ilaç yan etkileri daha sık görülür. Bazı bireylerde ise çok hızlı metabolizma nedeniyle ilaç etkisi yeterince oluşmayabilir.

CYP2D6

Toplumda yaygın olarak kullanılan ilaçların yaklaşık %25'i CYP2D6 ile metabolize edilir.⁷ CYP2D6 enzimi en çok genetik polimorfizmi gösteren sitokrom enzimlerinden biridir ve yüzden fazla aleli tanımlanmıştır.⁸ Beyaz ırkta bireylerin yaklaşık %3-10'u zayıf ("poor metaboliser" PM) metabolizördür. Yavaş metabolizör olan bireylerin %95'inde CYP2D6*3, CYP2D6*4 ve CYP2D6*5 alelleri saptanır. Kodein ve hidrokodon CYP2D6 enzimi ile daha potent olan morfin ve hidromorfona metabolize edilir.⁹ Yavaş metabolizör fenotipe sahip bireylerde kodein yeterince morfine dönüşemediğinden analjezik etki daha az

TABLO 1: FDA tarafından ilaç dokümanlarında farmakogenomik bilgi istenen ilaçlara örnekler.

İlaç	İlişkili Gen	Bilgi Kategorisi	İlaç Dokümanındaki Farmakogenomik Bilgi
Abakavir	HLA-B	Yan etkiler	HLA-B*5701 aleli taşıyan bireylerde hipersensitivite reaksiyonları yönünden yüksek risk
Aripirazol	CYP2D6	Doz tayini	CYP2D6 yavaş metabolizör bireylerde doz tayini
Flurbiprofen	CYP2C9	Doz tayini	CYP2C9 yavaş metabolizör bireylerde doz kısıtlaması
Karbamazepin	HLA-B	Yan etkiler	HLA-B*1502 aleli taşıyan bireylerde toksik epidermal nekroliz riski
Klopidogrel	CYP2C19	İlaç etkililiği	CYP2C19 yavaş metabolizör bireylerde başka bir P2Y12 reseptör blokerinin kullanılması
Kodein	CYP2D6	Yan etkiler	CYP2D6 çok hızlı metabolizör çocuklarda ciddi solunum depresyona karşı uyarı
Merkaptopürin	TPMT	Yan etkiler	TPMT aktivitesi az olan bireylerde artmış toksisite riski
Sitalopram	CYP2C19	Doz tayini	EKG'de QT aralığı uzama riski nedeniyle CYP2C19 yavaş metabolizörlerde doz kısıtlaması
Varfarin	CYP2C9 VKORC1	Doz tayini	CYP2C9 ve VKORC1 genotipine göre doz tayini

oluşur. Bu hastalarda alternatif analjeziklerin uygulanması düşünülebilir. Beyaz ırkın ortalama %1-10'u ise çok hızlı metabolizör ("URM, ultra-rapid metaboliser) fenotipine sahiptir. Bu bireylerde standart dozda kodein verilmesine rağmen hızlı morfin oluşumu nedeniyle morfin doz aşımı belirtileri görülebilir.¹⁰ Toplumumuzda CYP2D6'nın zayıf ve çok hızlı metabolizör oranları yaklaşık %4 ve %6 dolayında bulunmuştur. CPIC veritabanında CYP2D6 ile atomoksetin, kodein, ondansetron, tamoksifen, fluvoksamin ve trisiklik antidepresan ilaç tedavileri arasındaki ilişkilere dair rehberler bulunur.

Östrojen reseptörü pozitif meme kanserinde, östrojenin tümör dokusundaki proliferatif etkisini inhibe eden ilaçların kullanımı tedavide çığır açmıştır. Bu amaçla kullanılan östrojen reseptör blokleri ilaçlardan en önemlisi tamoksifendir. Tamoksifen östrojen reseptörü pozitif olan hastalarda kullanılır. Tamoksifen ve bu molekülün aktif metaboliti endoksifen östrojen reseptörleri üzerinde östradiol etkisini inhibe ederek hücrel proliferasyonu baskılar. Tamoksifenin östrojen reseptörüne daha fazla afinite gösteren aktif metaboliti olan endoksifene metabolize edilmesi CYP2D6 aracılığıdır.¹¹ Bu nedenle CYP2D6 yavaş metabolizörü olan bireylerde tamoksifen tedavisi daha az etkilidir.¹² Yavaş metabolizmaya yol açan CYP2D6 varyantlarından beyaz ırkta en sık görüleni *CYP2D6*4* varyantıdır. Bu varyantın beyaz ırktaki polimorfik alel sıklığı %18'dir ve homozigot bireylerde enzim aktivitesi oluşmaz.¹³ Bu bireylerde tamoksifen endoksifene daha az metabolize olduğu için tedavi yanıtında azalma saptanmıştır.¹⁴

CYP2C9

CYP2C9 başlıca amitriptilin, fluoksetin, losartan, fenitoin, varfarin ve birçok antiinflatuar ilacın hidroksilasyonundan sorumludur.¹⁵ CYP2C9 genetik polimorfizmlerinin ilaç metabolizmasına etkisi üzerine varfarin tedavisi iyi bir örnektir. Varfarin dozunun belirlenmesinde ve kanama yan etkisinin önlenmesinde iki önemli değişken *CYP2C9*2* ve **3* genetik polimorfizmleridir. Bu iki genetik polimorfizmin ayrı ayrı veya birlikte bulunması kişide zayıf metabolizör fenotipe yol açar. Bu polimorfizmlerin varlığında S-varfarin metabolizmasının azaldığı ve kanda tedavi düzeylerinden daha yüksek ilaç konsantrasyonlarının oluştuğu belirlenmiştir.¹⁶ Varfarin dozunun belirlenmesinde bir diğer önemli gen bölgesi, varfarinin hedefi olan vitamin K epoksit redüktazı kodlayan *VKORC1* ve bunların genetik polimorfizmleridir.¹⁷

Metabolizması CYP2C9 enzimini tarafından önemli ölçüde etkilenen bir başka ilaç fenitoindir. Türk toplumunda *CYP2C9*2* ve **3* alelleri artmış plazma fenitoin düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur.¹⁸ CPIC'in fenitoinle ilgili yayınladığı rehberde yavaş metabolizör olan bireylerde yan etkilerin önlenmesi için fenitoinin düşük dozda başlanması ya da alternatif ilaç kullanılması önerilmektedir.¹⁹ Ayrıca, yakın zamanda yayınlanan bir CPIC rehberinde CYP2C9 yavaş metabolizörü olan bireylerde selekoksib, ibuprofen, meloksikam, piroksikam gibi antiinflatuar ilaçların gastrointestinal ve renal yan etkilerini önlemek için daha düşük dozda başlanması önerilmektedir.²⁰

CYP2C19

CYP2C19 enzimi antidepresanlar, benzodiazepinler, mefenitoin, klopidogrel ve proton pompa inhibitörleri gibi klinik açıdan önemli birçok ilacın metabolizmasında yer alır. *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3* ve *CYP2C19*17* polimorfizmleri literatürde en fazla çalışılan varyasyonlardır. *CYP2C19*2* ve **3* alelleri fonksiyon kaybına neden olurken, *CYP2C19*17* aleli mRNA ekspresyonunda ve enzim aktivitesinde artışa neden olur. Fonksiyon kaybına neden olan alellerden ikisi bir arada bulunan bireyler yavaş metabolizör olarak adlandırılır. *CYP2C19*17* aleli ise çok hızlı metabolizör fenotipi ile ilişkilidir.

Klopidogrel, koroner kalp hastalarında trombozu önlemek için sık kullanılan ve CYP2C19 ile aktif metabolite dönüştürülen bir ön ilaçtır. Enzim fonksiyon kaybına neden olan *CYP2C19*2* ve **3* alellerinin bulunması durumunda daha az aktif metabolit oluşur. Başka bir P2Y₁₂ reseptör blokeri olan prasugrel'in metabolizmasında ise CYP2C19'un minör rolü vardır ve polimorfik alel taşıyan hastalarda *CYP2C19* polimorfizminden etkilenmeyen prasugrel'in kullanılması tercih edilebilir. Hulot ve ark. tarafından 11959 hastada yapılan meta analizde klopidogrel kullanan hastalarda *CYP2C19*2* aleli kardiyovasküler olaylarda ve mortalitede artış ile ilişkili bulunmuştur.²¹ Çalışmalarda *CYP2C19*2* ve **3* polimorfizmlerinin klopidogrel aktif metabolitinin plazma düzeylerine etkisi saptanmışken, prasugrelde bu tür bir etki görülmemiştir.²² 2019 yılında güncellenen DPWG rehberinde CYP2C19 zayıf metabolizör bireylerde alternatif antitrombotik ilaçların kullanılması önerilmiştir.²³ FDA. tarafından yayımlanan klopidogrel ilaç bilgisinde zayıf metabolizör olan bireylerde farklı bir P2Y₁₂ blokerinin kullanılması önerilmektedir.

Proton pompa inhibitörleri (PPI), gastroözefageal reflü hastalığında, gastrik ve duodenal ülser tedavisinde sık olarak kullanılan ön ilaçlardır. Çoğu molekül CYP2C19 enzimi tarafından metabolize edilir. CYP2C19 zayıf metabolizörü olan bireylerde normal metabolizör olan bireylere göre daha yüksek plazma konsantrasyonları oluşabilir. Lansoprazol, omeprazol ve pantoprazol ile yapılan ülser tedavilerinde CYP2C19 zayıf metabolizörü olan bireylerde, normal metabolizör olan bireylere göre tedavi başarısının daha fazla olduğu bir meta-analiz çalışmasında gösterilmiştir.²⁴ Türk toplumunda CYP2C19 genetik polimorfizmleri ile plazma pantoprazol konsantrasyonları arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.²⁵

FARMAKOGENOMİK VE İLAÇ TAŞIYICI PROTEİNLERİ (TRANSPORTERLER)

İlaç taşıyıcı proteinleri ya da transporterler, ilaç moleküllerinin hücre membranından geçişini düzenleyerek hücreye

alınmalarını ya da hücreden dışarıya atılışlarını sağlar. Bu taşıyıcılar endojen ve eksojen birçok maddenin emilim, dağılım ve eliminasyonunda görev alır. Transporterler dokularda yaygın olarak eksprese edilirler. Gastrointestinal sistemdeki taşıyıcılar ilaçların emilimini etkilerken, kan beyin bariyeri gibi koruyucu yapılarda bulunanlar ise ilaçların hedef dokulardaki dağılımını değiştirebilir. Böbrek ve safra kanallarındaki transporterlerin ilaçların vücuttan dışarıya atılışında fonksiyonları vardır. İlaç taşıyıcılarının genetik polimorfizmleri ilaçların emilimini, dağılımını ve metabolizmasını etkileyebilir. "ATP-binding cassette" (ABC) ve "solute carrier" (SLC) olmak üzere iki taşıyıcı ailesi bulunur. ABC ailesi içinde MDR1 (Multidrug resistance protein 1, ABCB1, p-glikoprotein), SLC ailesinden ise OATP1B1 üzerindeki çalışmalar örnek olarak verilebilir.

ABCB1 (ATP BINDING CASSETTE SUBFAMILY B MEMBER 1, MDR1, P-GLİKOPROTEİN)

İlaç taşıyıcı proteini ABCB1 (MDR1, P-glikoprotein) karaciğer, bağırsak, böbrek, beyin, testis ve plasenta dokularında yaygın olarak eksprese edilen ve ilaç moleküllerinin hücre dışına atılışından sorumlu bir ilaç transporteridir.²⁶ ABCB1, idrar ve safraya ilaç eliminasyonunda görev alır. ABCB1 kan-beyin ve kan-testis bariyerinde ksenobiyotiklerin dokulara geçişini önemli ölçüde sınırlar. ABCB1'in diğoksin, steroidler, HIV proteaz inhibitörleri ve siklosporin gibi birçok ilacın dağılımında önemli rolü olduğu gösterilmiştir.²⁷⁻²⁹

ABCB1 geni üzerindeki birçok SNP arasında protein ekspresyonunu ve fonksiyonunu etkileyen birkaç önemli genetik polimorfizm saptanmıştır. Ekzon 26'da bulunan *C3435T* polimorfizmi kodlama yapan bölgededir ve proteinde aminoasit değişikliğine yol açmaz. Transkripsiyon hızını ve protein konformasyonunu değiştirerek etki gösterir.³⁰ Bu polimorfizm duodenum ve böbrekte azalmış ABCB1 mRNA ve protein ekspresyonu ile de ilişkili bulunmuştur.^{31,32} Diğer sık görülen ABCB1 genetik polimorfizmleri ise ekzon 12'de bulunan *C1236T* ve ekzon 21'de bulunan *G2677T/A*'dır. *C1236T* bir başka sessiz polimorfizmdir. Bu polimorfizmin *in vitro* çalışmalarda ABCB1 protein ekspresyonu ve mRNA stabilitesini etkilemediği saptanmıştır.³¹ *G2677T/A* polimorfizmi ise "missense" bir varyanttır ve amino asit dizilimde değişikliğe neden olur ABCB1 proteininde 893. alanin amino asitinin yerini T alelinde serin, A alelinde ise treonin alır.

Bir çalışmamızda Türk toplumunda *C1236T*, *C3435T*, *G2677T* ve *G2677A* polimorfik alellerinin sıklıkları sırasıyla %44, %41, %38 ve %3 olarak saptanmıştır.³³

G2677T-C1236T, *C3435T-G2677T*, *C3435T-C1236T* alelleri arasında önemli oranda birliktelik gözlenir.³⁴ Bu genetik polimorfizmlerin haplotiplerinin transporter fonksiyonunu etkilediği gösterilmiştir. Özellikle *1236/2677/3435* için *CGC* ve *TTT* haplotiplerini taşıyan bireylerde transporter fonksiyon farklılığı olduğu bildirilmiştir.

Hoffmayer ve ark. *3435TT* genotipindeki bireylerde kanda digoksin konsantrasyonunun %38 arttığını göstermiştir. Bu çalışma, insanda *ABCB1* *in vivo* aktivitesine farmakogenomiğin etkisini gösteren ilk araştırmadır.³⁵ Yakın zamanda yapılan bir başka kapsamlı çalışmada, genotiplerin ötesinde *ABCB1* haplotiplerinin digoksin farmakokinetiğine olan etkisi araştırılmıştır. Bu araştırmada *CGC/CGT* ve *TTT/TTT* taşıyıcısı bireylerde *CGC/CGC* taşıyıcısı bireylere göre digoksin biyoyararlanımı %35 daha fazla saptanmıştır.³⁶ Türk toplumunda *ABCB1 C3435T* polimorfizmi ve *1236T/2677T/3435T* haplotipi ile antiemetik ilaçların tedavi etkinliği ilişkili bulunmuştur.³³ Benzer şekilde, santral etkili opioidlerin tedavi başarısı ve yan etkileri ile *ABCB1* genetik polimorfizmleri arasındaki ilişki gösterilmiştir. *3435T* aleli taşıyan bireylerde, morfin tedavisine yanıtın homozigot yabancıl tip (CC) bireylere göre daha iyi olduğu gözlenmiştir.³⁷ Bir çalışmamızda, Türk toplumunda *ABCB1* geni üzerindeki *1236TT-2677TT-3435TT* haplotipinin sigara içmeyen kişilerde, içenlere göre iki kat kat daha fazla görüldüğü saptanmıştır.⁴ Bu bulgu, sözü edilen haplotipin nikotin bağımlılığı ile ilişkisini düşündürmektedir.

OATP1B1

OATP1B1, safra asitleri gibi endojen metabolitlerin ve HMG-CoA redüktaz inhibitörleri (statinler) başta olmak üzere ilaçların içe-alımından (inflüks) sorumlu bir transporterdir. OATP1B1 proteini *SLCO1B1* geni tarafından kodlanır. *SLCO1B1*'in önemli polimorfik varyantlarından ikisi *T521C* ve *A492G*'dir. Bu polimorfizmlerin her ikisini de içeren *SLCO1B1*15* haplotipi tanımlanmıştır. Bu haplotip azalmış transport aktivitesi ile ilişkilidir.³⁸

Hiperkolesterolemi tedavisinde kullanılan statinler tüm dünyada ve ülkemizde en çok reçete edilen ilaçlardır. Hastalar tarafından genellikle iyi tolere edilseler de bu ilaçların yaşamı tehdit eden hepatotoksisite, miyopati ve rabdomiyoliz gibi ciddi yan etkileri vardır. Statinlerin metabolizmasında OATP1B1'in içe-alım (influx) fonksiyonu önemlidir. *T521C* polimorfizmi varlığında azalmış transporter aktivitesi nedeniyle artmış kan statin düzeyleri gözlenmiştir.³⁹ Artmış statin düzeyleri statinlere bağlı rabdomiyoliz ile ilişkilidir. Link ve ark.nın yaptığı GWAS çalışmasında *SLCO1B1 T521C* polimorfizmi ile simvastatine

bağlı miyopati arasında güçlü ve nedensel bir ilişki saptanmıştır.⁴⁰ CPIC simvastatine bağlı miyopati ile *SLCO1B1* geni ilişkisine dair bir rehber yayınlamıştır. Bu rehberde azalmış OATP1B1 fonksiyonuna neden olan haplotiplere sahip bireylerde simvastatinin dozunun düşükten başlaması, yakın kreatin kinaz takibi yapılması ve alternatif tedavilerin kullanılması önerilmektedir.⁴¹

FARMAKOGENOMİK VE İLAÇ HEDEFLERİ

İlaç hedeflerindeki değişkenliğin ilaç etkisi veya ilaç direnci üzerindeki etkileri farmakogenomik çalışmalarda incelenir. İlaç molekülleri reseptör, enzim veya proteinler gibi hedeflere bağlanarak etkilerini gösterirler. Genetik polimorfizmler sinyal transdüksiyon yollarını ve ikinci ulakları etkileyerek hastanın ilaç yanıtında önemli değişiklikler yapabilir.⁴²

İnsan opioid reseptörlerinde genetik polimorfizmler gösterilmiştir. μ -opioid reseptörü *OPRM1* geni tarafından kodlanır. Bu reseptör endojen ve eksojen opioidlerin başlıca etki yeridir. *OPRM1* geni üzerinde çok sayıda genetik polimorfizm tanımlanmıştır. *OPRM1 A118G* polimorfizmi beyaz ırkta %10-30 sıklıkta gösterilmiştir.⁴³ Bu polimorfizm *OPRM1* mRNA ekspresyonunda azalmaya, reseptörün β -endorfine olan afinitesinde ise artmaya neden olur. Bu kişilerde ağrı toleransı artar.⁴⁴ *I18G* aleli taşıyıcılarında eksojen opioidlerin kullanımında hastalarda ağrı tedavisini sağlamak için daha yüksek morfin dozlarına gerek duyulmuştur.⁴⁵ Bir meta-analizde *OPRM1 A118G* polimorfizmi beyaz ve siyah ırklarda opioid bağımlılığı ile ilişkili bulunmuştur.⁴⁶

Kanser kemoterapisinde kullanılan ilaçlar dar terapötik indekse sahip olduğu için kanser tedavisinde bireye özgü tedavi yaklaşımı diğer klinik durumlara göre daha önemlidir. Kanser hastalarının kemoterapötiklere yanıtı homojen değildir. Kemoterapinin başarısı bireyler arasında farklılık gösterir. Kanser tedavisi alan bireylerdeki bu farklılığın nedeni ilaç metabolizmasını etkileyen genetik varyasyonlar olabileceği gibi tümöre özgü hedef moleküllerin farklılığı da olabilir. Kanserde hedefe yönelik tedavilerden bazıları Tablo 2'de belirtilmiştir. Bunlardan HER2 ve EGFR örnekleri ve farmakogenomik ile ilişkileri anlatılacaktır.

HER2 VE TRASTUZUMAB

İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü HER2 (ERBB2) gen amplifikasyonu meme kanserlerinin %25'inde görülür. HER2 pozitif olan meme kanserleri daha kötü prognoz gösterir ve hormon tedavisine ve kemoterapötiklere direnç

TABLO 2: Kanser kemoterapötikleriyle tedavide hedef moleküller.

Hedef Molekül	İlaç	Hastalık
mTOR	Sirrolimus, everolimus	Renal hücreli karsinom
EGFR	Gefitinib, afatinib, erlotinib	EGFR(+) küçük hücreli dışı akciğer kanseri
EGFR	Setuksimab, panitumumab	EGFR(+) kolon kanseri
ERBB2	Lapatinib, trastuzumab	HER2(+) meme kanseri
BRAF	Dabrafenib, vemurafenib	Malign melanoma
ABL	İmatinib, dasatinib	Philadelphia kromozomu pozitif (+) lösemiler

gösterir.⁴⁷ HER2, antrasiklin temelli kemoterapilere yanıtı değerlendirilmede bir öngörüs (prediktif) biyobelirteç olarak kullanılır. Trastuzumab, HER2 reseptörüne bağlanan ve HER2 proteininin aşırı ekspresyonu ile tetiklenen hücre proliferasyonunu baskılayan bir monoklonal antikordur.⁴⁸ Trastuzumab yalnız HER2 gen amplifikasyonu olan hastalarda etkilidir. Bu nedenle trastuzumabın yüksek maliyeti ve kardiyotoksisite yan etkisi de göz önüne alındığında tedaviye başlanmadan önce HER2 testi yapılması gerekir.⁴⁹

AKCİĞER KANSERİ TEDAVİSİNDE MOLEKÜLER BELİRTEÇLER

Bireysel tıp yaklaşımı, günümüzde akciğer kanseri tedavisinde sık olarak kullanılmaktadır. Örneğin, küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tedavisinde, biyopsi ile alınmış tümör dokularında “epidermal growth factor receptor (EGFR)”, “anaplastic lymphoma kinase (ALK)”, ve “c-ROS oncogene 1 (ROS1)” mutasyonlarına göre hedefe yönelik tedavi uygulamaları hastalığın tanı ve tedavi rehberlerine girmiştir.⁵⁰ Tümörlerde “programmed cell death ligand 1 (PDL-1)” ekspresyonuna göre immunoterapinin tek başına veya kemoterapiyle beraber uygulanmasına karar verilmektedir. Tümör hücrelerinde PD-L1 oranı \geq %50 olan hastalarda ilk tercih immunoterapi olmakta ve genelde pembrolizumab veya atezolizumab kullanılmaktadır. PD-L1 oranı $<$ %50 olan hastalarda ise pembrolizumab standart kemoterapi ile birlikte verilmektedir.⁵⁰

Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), HER2 gibi tirozin kinazların ErbB ailesinin bir üyesidir ve hücre proliferasyonunda görev alır.⁵¹ EGFR bazı akciğer tümörlerinde ifade edilir. Bu reseptörün hücre içindeki kinaz bölgesi afatinib, gefitinib ve erlotinib gibi yeni geliştirilmiş tirozin kinaz inhibitörlerinin hedef molekülüdür. Tirozin kinaz inhibitörlerine yanıt veren tümörlerde EGFR geninin kinaz bölgesinde bazı polimorfizmler olduğu gösterilmiştir.⁵² Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerindeki EGFR varyantlarının %90’ını iki polimorfizm oluşturur. Bunlar ekzon 21’deki T2537G polimorfizmi ve ekzon 19’daki de-

lesyondur. Bu varyantlar tümörde bulunduğu gefitinib ve erlotinib ile iyi ilaç yanıtı alınır.^{53,54} Gefitinib ve erlotinib kullanan hastalarda zamanla kazanılmış bir mutasyon olan T790M mutasyonu gelişebilmektedir. Bu durumda gefitinib ve erlotinibe yanıt alınmamaktadır. Önceki yıllardaki tedavi yaklaşımı T790M mutasyonu ortaya çıktığı zaman osimertinib kullanılmaya başlanması iken günümüzde T790M mutasyonunun ortaya çıkmasını engellemek amacıyla osimertinib artık ilk basamak hedefe yönelik ilaç molekülü olarak tercih edilmektedir.⁵⁵

FARMAKOGENOMİK VE *IN VITRO* DİYAGNOSTİK

2004 yılında *CYP2D6* genindeki 32 adet ve *CYP2C19* genindeki 2 adet genomik varyantın saptanmasında ‘microarray’ (biyoçip) yöntemini kullanan “AmpliChip CYP450”nun üretiminden beri farmakogenomik bilginin *in vitro* diyagnostik alanında kullanımı gelişmiştir. Bu ilk ürün Avrupa ve ABD’deki, düzenleyici kuruluşlar tarafından *in vitro* diyagnostik cihaz onayı alarak genotipleme amacıyla kullanılmıştır. Sonraki yıllarda yeni saptanan alelleri içermemesi ve yüksek maliyeti nedeniyle 2016 yılından itibaren üretimi durdurulmuştur. Bunun yerine günümüzde çok daha fazla alelin aynı anda fenotiplemesine olanak veren teknolojik ürünler tercih edilmektedir.

Biyoteknoloji alanındaki gelişmeler birçok genin analizini yapabilen tekniklerin maliyetinin azalmasına yol açmıştır. Farmakogenomikle ilgili ilk platformlardan biri “Drug Metabolising Enzymes and Transporters (DMET) Plus Array”dır.⁵⁶ Bu test, 231 gendeki 1936 adet farklı farmakogenomik belirteci saptar, ancak testin uygulanmasının uzun sürmesi (3 gün) ve bazı CNV’leri saptayamaması gibi dezavantajları vardır. Araştırmalarda kullanılan bir başka sistem ise 34 gendeki 184 genetik belirteci 8 saatte değerlendirebilen “Illumina VeraCode ADME Core Panel”dir.⁵⁷ Bu panel kullanılarak yapılan PREDICT çalışmasında, her ilaç için ayrı yapılan ve tek gen analizi içeren testlere göre üç yıllık takipte test sayısının %60 azaltılabildiği saptanmıştır.⁵⁸ Yeni nesil sekanslama teknolojisinin maliyetinin

de azalmaya başlamasıyla birçok geni aynı testle ve maliyet etkin değerlendirebilen “PGxONE” ve “PGRNseq” gibi testler geliştirilmiştir.^{59,60}

Bu alandaki önemli gelişmelerden biri metastatik kolorektal kanser tedavisinde kullanılan regorafenibin tedavi yanıtının öngörülmesinde kan dolaşımındaki serbest DNA analizinin kullanılmasıdır.⁶¹ Doku biyopsisi yapmanın mümkün olmadığı durumlarda kullanılacak ve invaziv olmayan bu yöntem “likit biyopsi” adı verilmiştir. Likit biyopsi yöntemi ile kandan serbest DNA izolasyonu yapıldıktan sonra küçük hücreli dışı akciğer kanserleri tedavisinde gefitinib yanıtına etki edebilen genetik varyantların üçünü de değerlendirebilen “Qiagen Therascreen EGFR plasma RGQ PCR” gibi *in vitro* diyagnostik kitleri bulunmaktadır.⁶²

SONUÇ

Bireysel tıp ya da diğer bir deyişle kişiselleştirilmiş tıp, bireylerin genetik, moleküler ve çevresel özelliklerinin gözetilerek hastalıkların tanı ve tedavisinde farklı yakla-

şımlar geliştirilmesi olarak tanımlanabilir. Bireysel tıp yaklaşımında farmakogenomik bilginin kullanılması ile, ilaç tedavisine daha iyi yanıt alınması, daha az yan (advers) etki oluşması ve hasta uyuncunda artış gibi yararlar sağlanabilir. Günümüzde farmakogenomik testler ilaç metabolize eden enzimlerin, ilaç transporterlerinin ve ilaç hedeflerinin genetik polimorfizmlerinin saptanmasında yaygın biçimde kullanılmaktadır. Yoğun farmakogenomik veriye kısa sürede ulaşılmasını sağlayan genom boyu analiz türü yaklaşımlar yaygınlaştıkça farmakogenomik bilginin klinik uygulamada kullanılabilmesi daha olanaklı hale gelmektedir. Gittikçe artan sayıda ilaç molekülü için farmakogenomik testlerin yararını gösteren kanıtlar artmakta ve bu testler ülkelerin düzenleyici kuruluşları tarafından daha fazla önerilmektedir. Teknolojik gelişmeler farmakogenomik testlerin daha hızlı ve daha az maliyetle yapılmasına olanak verir. *In vitro* diyagnostik testlerin ve ilgili teknolojilerin giderek gelişmesiyle bireysel tıp yaklaşımıyla tedavi başarısının artması beklenebilir.

KAYNAKLAR

- Redekop WK, Mladi D. The faces of personalized medicine: A framework for understanding its meaning and scope. *Value Health*. 2013;16(6 Suppl):S4-9. doi: 10.1016/j.jval.2013.06.005.
- Rahman N, Stratton MR. The genetics of breast cancer susceptibility. *Annu Rev Genet*. 1998;32:95-121. doi: 10.1146/annurev.genet.32.1.95.
- Belloy ME, Napolioni V, Greicius MD. A Quarter Century of APOE and Alzheimer's Disease: Progress to Date and the Path Forward. *Neuron*. 2019;101(5):820-38. doi: 10.1016/j.neuron.2019.01.056.
- Muderrisoglu A, Babaoglu E, Korkmaz ET, Ongun MC, Karabulut E, Iskit AB, et al. Effects of Genetic Polymorphisms of Drug Transporter ABCB1 (MDR1) and Cytochrome P450 Enzymes CYP2A6, CYP2B6 on Nicotine Addiction and Smoking Cessation. *Front Genet*. 2020;11:571997. doi: 10.3389/fgene.2020.571997.
- Nebert DW, Ingelman-Sundberg M, Daly AK. Genetic epidemiology of environmental toxicity and cancer susceptibility: Human allelic polymorphisms in drug-metabolizing enzyme genes, their functional importance, and nomenclature issues. *Drug Metab Rev*. 1999;31(2):467-87. doi: 10.1081/dmr-100101931.
- U.S. Food and Drug Administration [Internet]. [Erişim tarihi: 05.10.2021]. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling. 2021. Erişim linki: <https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling>
- Ingelman-Sundberg M, Sim SC, Gomez A, Rodriguez-Antona C. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoepigenetic and clinical aspects. *Pharmacol Ther*. 2007;116(3):496-526. doi: 10.1016/j.pharmthera.2007.09.004.
- Nofziger C, Turner AJ, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, Agundez JAG, Black JL, et al. PharmVar GeneFocus: CYP2D6. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;107(1):154-70. doi: 10.1002/cpt.1643.
- Stauble ME, Moore AW, Langman LJ, Boswell MV, Baumgartner R, McGee S, et al. Hydrocodone in postoperative personalized pain management: pro-drug or drug? *Clin Chim Acta*. 2014;429:26-9. doi: 10.1016/j.cca.2013.11.015.
- Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Leeder JS, Klein TE, Caudle KE, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450 2D6 genotype and codeine therapy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;95(4):376-82. doi: 10.1038/clpt.2013.254.
- Poon GK, Chui YC, McCague R, Linning PE, Feng R, Rowlands MG, et al. Analysis of phase I and phase II metabolites of tamoxifen in breast cancer patients. *Drug Metab Dispos*. 1993;21(6):1119-24.
- Jin Y, Desta Z, Stearns V, Ward B, Ho H, Lee KH, et al. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(1):30-9. doi: 10.1093/jnci/dji005.
- Sachse C, Brockmoller J, Bauer S, Roots I. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences. *Am J Hum Genet*. 1997;60(2):284-95.
- Del Re M, Rofi E, Citi V, Fidilio L, Danesi R. Should CYP2D6 be genotyped when treating with tamoxifen? *Pharmacogenomics*. 2017;18(8):755-6. doi: 10.2217/pgs-2017-0065.
- Miners JO, Birkett DJ. Cytochrome P4502C9: an enzyme of major importance in human drug metabolism. *Br J Clin Pharmacol*. 1998;45(6):525-38. doi: 10.1046/j.1365-2125.1998.00721.x.
- Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM, Wittkowsky AK, Srinouanprachanh SL, Farin FM, et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA*. 2002;287(13):1690-8. doi: 10.1001/jama.287.13.1690.
- Johnson JA, Caudle KE, Gong L, Whirl-Carrillo M, Stein CM, Scott SA, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guideline for pharmacogenetics-guided warfarin dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(3):397-404. doi: 10.1002/cpt.668.

18. Aynacioglu AS, Brockmoller J, Bauer S, Sachse C, Guzelbey P, Ongen Z, et al. Frequency of cytochrome P450 CYP2C9 variants in a Turkish population and functional relevance for phenytoin. *Br J Clin Pharmacol*. 1999;48(3):409-15. doi: 10.1046/j.1365-2125.1999.00012.x.
19. Caudle KE, Rettie AE, Whirl-Carrillo M, Smith LH, Mintzer S, Lee MT, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C9 and HLA-B genotypes and phenytoin dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;96(5):542-8. doi: 10.1038/clpt.2014.159.
20. Theken KN, Lee CR, Gong L, Caudle KE, Formea CM, Gaedigk A, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline (CPIC) for CYP2C9 and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108(2):191-200. doi: 10.1002/cpt.1830.
21. Hulot JS, Collet JP, Silvain J, Pena A, Bellemain-Appaix A, Barthelemy O, et al. Cardiovascular risk in clopidogrel-treated patients according to cytochrome P450 2C19*2 loss-of-function allele or proton pump inhibitor coadministration: a systematic meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(2):134-43. doi: 10.1016/j.jacc.2009.12.071.
22. Brandt JT, Close SL, Iturria SJ, Payne CD, Farid NA, Ernest CS 2nd, et al. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *J Thromb Haemost*. 2007;5(12):2429-36. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02775.x.
23. Dutch pharmacogenetics working group (DPWG) pharmacogenetic recommendation text. 2019.
24. Zhao F, Wang J, Yang Y, Wang X, Shi R, Xu Z, et al. Effect of CYP2C19 genetic polymorphisms on the efficacy of proton pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Helicobacter*. 2008;13(6):532-41. doi: 10.1111/j.1523-5378.2008.00643.x.
25. Karaca RO, Kalkisim S, Altinbas A, Kilincalp S, Yuksel I, Goktas MT, et al. Effects of Genetic Polymorphisms of Cytochrome P450 Enzymes and MDR1 Transporter on Pantoprazole Metabolism and *Helicobacter pylori* Eradication. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2017;120(2):199-206. doi: 10.1111/bcpt.12667.
26. Cascorbi I. P-glycoprotein: Tissue distribution, substrates, and functional consequences of genetic variations. In: Fromm MF, Kim RB, eds. *Drug Transporters*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011. p.261-83.
27. de Lannoy IA, Silverman M. The MDR1 gene product, P-glycoprotein, mediates the transport of the cardiac glycoside, digoxin. *Biochem Biophys Res Commun*. 1992;189(1):551-7. doi: 10.1016/0006-291x(92)91593-f.
28. Kim RB, Fromm MF, Wandel C, Leake B, Wood AJ, Roden DM, et al. The drug transporter P-glycoprotein limits oral absorption and brain entry of HIV-1 protease inhibitors. *J Clin Invest*. 1998;101(2):289-94. doi: 10.1172/JCI1269.
29. Ueda K, Okamura N, Hirai M, Tanigawara Y, Saeki T, Kioka N, et al. Human P-glycoprotein transports cortisol, aldosterone, and dexamethasone, but not progesterone. *J Biol Chem*. 1992;267(34):24248-52. doi:10.1016/S0021-9258(18)35757-0
30. Kimchi-Sarfaty C, Oh JM, Kim IW, Sauna ZE, Calcagno AM, Ambudkar SV, et al. A "silent" polymorphism in the MDR1 gene changes substrate specificity. *Science*. 2007;315(5811): 525-8. doi: 10.1126/science.1135308. Erratum in: *Science*. 2007;318(5855):1382-3. Erratum in: *Science*. 2011;334(6052):39.
31. Wang D, Johnson AD, Papp AC, Kroetz DL, Sadee W. Multidrug resistance polypeptide 1 (MDR1, ABCB1) variant 3435C>T affects mRNA stability. *Pharmacogenet Genomics*. 2005;15(10):693-704. doi: 10.1097/01.fpc.0000178311.02878.83.
32. Siegmund M, Brinkmann U, Schaffeler E, Weirich G, Schwab M, Eichelbaum M, et al. Association of the P-glycoprotein transporter MDR1(C3435T) polymorphism with the susceptibility to renal epithelial tumors. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(7):1847-54. doi: 10.1097/01.asn.0000019412.87412.bc.
33. Zoto T, Kilickap S, Yasar U, Celik I, Bozkurt A, Babaoglu MO. Improved anti-emetic efficacy of 5-HT3 receptor antagonists in cancer patients with genetic polymorphisms of ABCB1 (MDR1) drug transporter. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015;116(4):354-60. doi: 10.1111/bcpt.12334.
34. Leschziner G, Zabaneh D, Pirmohamed M, Owen A, Rogers J, Coffey AJ, et al. Exon sequencing and high resolution haplotype analysis of ABC transporter genes implicated in drug resistance. *Pharmacogenet Genomics*. 2006;16(6):439-50. doi: 10.1097/01.fpc.0000197467.21964.67.
35. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmoller J, John A, 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 U S A*. 2000;97(7):3473-8. doi: 10.1073/pnas.050585397.
36. Hsin CH, Stoffel MS, Gazzaz M, Schaeffeler E, Schwab M, Fuhr U, et al. Combinations of common SNPs of the transporter gene ABCB1 influence apparent bioavailability, but not renal elimination of oral digoxin. *Scientific Reports*. 2020;10(1):12457. doi: 10.1038/s41598-020-69326-y.
37. Campa D, Gioia A, Tomei A, Poli P, Barale R. Association of ABCB1/MDR1 and OPRM1 gene polymorphisms with morphine pain relief. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;83(4):559-66. doi: 10.1038/sj.cpt.6100385.
38. Kameyama Y, Yamashita K, Kobayashi K, Hosokawa M, Chiba K. Functional characterization of SLCO1B1 (OATP-C) variants, SLCO1B1*5, SLCO1B1*15 and SLCO1B1* 15+C1007G, by using transient expression systems of HeLa and HEK293 cells. *Pharmacogenet Genomics*. 2005;15(7):513-22. doi: 10.1097/01.fpc.0000170913.73780.5f.
39. Pasanen MK, Fredrikson H, Neuvonen PJ, Niemi M. Different effects of SLCO1B1 polymorphism on the pharmacokinetics of atorvastatin and rosuvastatin. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;82(6):726-33. doi: 10.1038/sj.cpt.6100220.
40. SEARCH Collaborative Group, Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F, et al. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy—a genome-wide study. *N Engl J Med*. 2008;359(8):789-99. doi: 10.1056/NEJMoa0801936.
41. Ramsey LB, Johnson SG, Caudle KE, Haidar CE, Voora D, Wilke RA, et al. The clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;96(4):423-8. doi: 10.1038/clpt.2014.125.
42. Gardiner SJ, Begg EJ. Pharmacogenetics, drug-metabolizing enzymes, and clinical practice. *Pharmacol Rev*. 2006;58(3):521-90. doi: 10.1124/pr.58.3.6.
43. Landau R, Cahana A, Smiley RM, Antonarakis SE, Blouin JL. Genetic variability of mu-opioid receptor in an obstetric population. *Anesthesiology*. 2004;100(4):1030-3. doi: 10.1097/0000542-200404000-00042.
44. Fillingim RB, Kaplan L, Staud R, Ness TJ, Glover TL, Campbell CM, et al. The A118G single nucleotide polymorphism of the mu-opioid receptor gene (OPRM1) is associated with pressure pain sensitivity in humans. *J Pain*. 2005;6(3):159-67. doi: 10.1016/j.jpain.2004.11.008.
45. Janicki PK, Schuler G, Francis D, Bohr A, Gordin V, Jarzembowski T, et al. A genetic association study of the functional A118G polymorphism of the human mu-opioid receptor gene in patients with acute and chronic pain. *Anesth Analg*. 2006;103(4):1011-7. doi: 10.1213/01.ane.0000231634.20341.88.
46. Haerian BS, Haerian MS. OPRM1 rs1799971 polymorphism and opioid dependence: evidence from a meta-analysis. *Pharmacogenomics*. 2013;14(7):813-24. doi: 10.2217/pgs.13.57.
47. Press MF, Bernstein L, Thomas PA, Meisner LF, Zhou JY, Ma Y, et al. HER-2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridization: poor prognosis in node-negative breast carcinomas. *J Clin Oncol*. 1997;15(8):2894-904. doi: 10.1200/JCO.1997.15.8.2894.

48. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1659-72. doi: 10.1056/NEJMoa052306.
49. Westbrook K, Stearns V. Pharmacogenomics of breast cancer therapy: an update. *Pharmacol Ther*. 2013;139(1):1-11. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.03.001.
50. National Comprehensive Cancer Network 2021 [Internet]. [Erişim tarihi: 5.10.2021]. Erişim linki: <https://www.nccn.org>
51. Wee P, Wang Z. Epidermal Growth Factor Receptor Cell Proliferation Signaling Pathways. *Cancers (Basel)*. 2017;9(5):52. doi: 10.3390/cancers9050052.
52. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. 2004;350(21):2129-39. doi: 10.1056/NEJMoa040938.
53. Miller VA, Riely GJ, Zakowski MF, Li AR, Patel JD, Heelan RT, et al. Molecular characteristics of bronchioloalveolar carcinoma and adenocarcinoma, bronchioloalveolar carcinoma subtype, predict response to erlotinib. *J Clin Oncol*. 2008;26(9):1472-8. doi: 10.1200/JCO.2007.13.0062.
54. Han SW, Kim TY, Lee KH, Hwang PG, Jeon YK, Oh DY, et al. Clinical predictors versus epidermal growth factor receptor mutation in gefitinib-treated non-small-cell lung cancer patients. *Lung Cancer*. 2006;54(2):201-7. doi: 10.1016/j.lungcan.2006.07.007.
55. Recondo G, Facchinetti F, Olaussen KA, Besse B, Friboulet L. Making the first move in EGFR-driven or ALK-driven NSCLC: first-generation or next-generation TKI? *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(11):694-708. doi: 10.1038/s41571-018-0081-4.
56. Arbitrio M, Di Martino MT, Scionti F, Agapito G, Guzzi PH, Cannataro M, et al. DMET™ (Drug Metabolism Enzymes and Transporters): a pharmacogenomic platform for precision medicine. *Oncotarget*. 2016;7(33):54028-50. doi: 10.18632/oncotarget.9927.
57. Illumina I. VeraCode®ADME Core Panel. [Erişim tarihi: 05.10.2021]. Erişim linki: https://www.illumina.com/documents/products/datasheets/datasheet_veracode_adme_core_panel.pdf
58. Van Driest SL, Shi Y, Bowton EA, Schildcrout JS, Peterson JF, Pulley J, et al. Clinically actionable genotypes among 10,000 patients with preemptive pharmacogenomic testing. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;95(4):423-31. doi: 10.1038/clpt.2013.229.
59. Gordon AS, Fulton RS, Qin X, Mardis ER, Nickerson DA, Scherer S. PGRNseq: a targeted capture sequencing panel for pharmacogenetic research and implementation. *Pharmacogenet Genomics*. 2016;26(4):161-168. doi: 10.1097/FPC.0000000000000202.
60. Admera Health PGxOne™ Plus Genetic Testing Registry National Center for Biotechnology Information. [Erişim tarihi: 05.10.2021]. Erişim linki: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/tests/567653/>
61. Tabernero J, Lenz HJ, Siena S, Sobrero A, Falcone A, Ychou M, et al. Analysis of circulating DNA and protein biomarkers to predict the clinical activity of regorafenib and assess prognosis in patients with metastatic colorectal cancer: a retrospective, exploratory analysis of the CORRECT trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(8):937-48. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00138-2.
62. Qiagen [Internet]. [Erişim tarihi: 05.10.2021]. Therascreen EGFR Plasma RGQ PCR Kit 2020. Erişim linki: <https://www.qiagen.com/gb/products/diagnostics-and-clinical-research/oncology/therascreen-solid-tumor/therascreen-egfr-plasma-rgq-pcr-kit-emea/#orderinginformation>