وهو يختلف من شخص للثاني

بسم الله الرحمن الرحيم

* هل الجينات تشغلهم عن كل الناس نفس الشي؟!

- لا، احيس شغل الجينات بشي اسمه ← Gene expression (التعبير الجيني)

هيش الجين قوي! يتصنع المواد اللي موجود عشان يصنعها

* بما إنه الجينات تأثر على العمليات اللي يمر بيرها الدوا (absorption / metabolism / excretion / ...)
م تأثر بشكل مباشر على فعالية الدوا

Pharmacogenetics

الجينات للشخص موروثة من الأم والأب

← كل جين مسؤول عن عملية معينة داخل جسم الإنسان

← مثلاً م تلاقي جين ← مسؤول عن عملية تصنيع بروتين معين / جين ثاني مسؤول عن تصنيع انزيم معين / جين مسؤول عن تصنيع مستقبل معين / وهكذا

* إحنا حكينا كيف وجود البروتينات بالدم رح يأثر على عملية distribution الدوا

الأدوية اللي عندها high plasma protein binding رح يكون عندها low volume of distribution

* انزيمات CYP450 اللي موجودين بالكبد ومسؤولين عن عملية الـ metabolism للأدوية

كيف تصنعوا عن طريق الـ DNA تبعتنا نفسها يكون فيها قطعة جين معين

هاي قطعة الجين ← تكون مسؤولة عن تصنيع انزيمات الكبد

* شخصين عشوائيين اخصوا لهم الجين expression للجينات المسؤولة عن تصنيع إنزيمات الكبد
↳ لم تلاقي في نسب مختلفة

high Gene expression واحد ← يصنع انزيمات كبد بشكل كبير ← Fast metabolizer ← بالتالي تأثير الدوا ما رح يكون عالي
يكسر جزء كبير من الدوا / وقليل رح يوصل للدم

low // // الثاني ← يصنع انزيمات كبد بشكل قليل ← جزء كبير من الجرعة رح يوصل للدم ويكون تأثير علاجي كبير

Pharmacogenetics

- *Pharmacogenetics* is the study of how genes affect the way people respond to drug therapy.
- The goal of pharmacogenetics is to individualize drug therapy to a person's unique genetic makeup with greater efficacy and safety
- The environment, diet, age, lifestyle, and state of health can influence a person's response to medicine.
- Pharmacogenetics is an established discipline that studies the genetic basis of interindividual variability in the response to drug therapy

* هذا الشخص اللي صح ← unique genetic makeup ← رح يعطيك آثار جانبية أكثر من الشخص الطبيعي

حسب شو بيعتمد هذا الشي؟! ← حسب الإختلاف الجيني بين هذا الشخص والشخص

هل كان الاختلاف* بشي لا دخل بفعالية الدوا

drug drug interaction لا دخل بال *

* ولا شي لا دخل بالأعراض الجانبية

فحسب الاختلاف الجيني كان على أي جين موجود ← وهذا الجين على أي جين يأثر

← رح أعمل individualization therapy للمريض

Interindividual variability ← الإختلاف مابين المريض والأشخاص اللي حواليه الأشخاص الطبيعيين أو كل الناس اللي حواليه / شخص مع أشخاص تانيين

Intraindividual variability ← الإختلاف مابين المريض نفسه ونفسه في أعمار مختلفة أو حالات مختلفة
فلما المريض نفسه لما كان عمره ٤ استجابته للدوا غير عن لما بقى عمره ٦٠

وليه عدد الـ receptors يختلف
← بسبب الاختلافات الجينية بين شخص وشخص

كل ما زاد عدد الـ receptors
وكل ما زاد الـ receptors لـ infinity
← ممكن يكون التأثير العلاجي كبير وقوي والعكس صحيح

المستقبلات اللي المفروض يجي يرتبط الدوا عليها ويشتغل عليها
← والـ activation و inhibition لـ receptors هم يحددوا التأثير الطرفي

- With some drugs, pharmacogenetics allows the recognition of subgroups with different genetic makeup that results in alterations in drug receptors and the pharmacodynamic response to drugs.
- Understanding the genetic and molecular differences in disease etiology and drug mechanism produce insight on how a patient will respond to a given drug.
- For example, the monoclonal antibody Herceptin was designed to treat a subset of breast cancer patients who overexpress the HER-2 (human epidermal growth factor receptor-2) gene. Patients who lack HER-2 overexpression are considered to be nonresponders to Herceptin therapy.
- In the past, such differences would be apparent only after a trial-and-error period.
- **This genetic knowledge improves our ability to select or design the proper drug for individuals suffering from a disease with a varying range of molecular defects.**

أستغفرك ربي وأتوب إليك

* لما تجي تفهم الجينات وإنه تعرف أشكال للجينات ينتج عنه ← فروقات على مستوى الـ molecular

لما نجي ندرس ← رح تؤدي إلى فروقات بالإستجابة للدوا ← هاي الفروقات ←

Pharmacogenetics

← رح يعطينا خبرة كيف المريض رح يستجيب لدوا معين قبل ما أبلش وأعطيه الدوا ← عن طريق إني أفحص الجينات تبعته

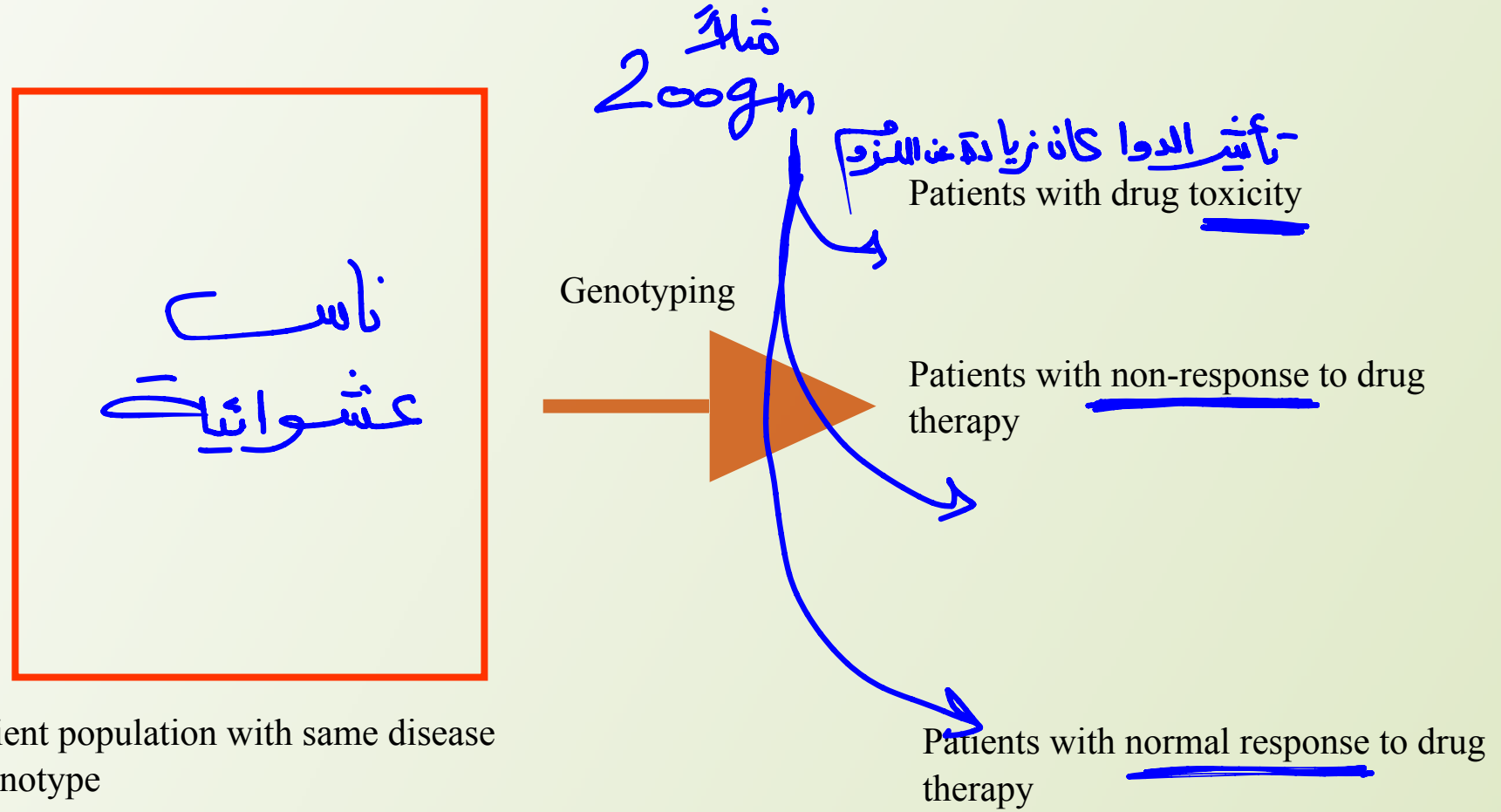
من خلال أعرف gene expression ← أروح أفحص جينات المريض وأعرف قديش الجين عامل expression أو تعبير قوي

لـ الجين المسؤول عن تصنيع الـ Receptor هذا ← رح أعرف عدد الـ receptors مل هو قليل ولا كثير ← بالتالي رح أعرف كيف رح يستجيب هذا المريض لهذ الدواء

People react differently to drugs

"One size does not fit all …"

1. Toxic responders
2. Non-responders
3. Responders



Due to individual variation…

- 20-40% of patients benefit from an approved drug
- 70-80% of drug candidates fail in clinical trials
- Many approved drugs removed from the market due to adverse drug effects

- The use of DNA sequence information to measure and predict the reaction of individuals to drugs.
  - Personalized drugs
  - Faster clinical trials
  - Less drug side effects

Pharmacogenetics

Genetic influences

- PK
- Drug metabolism Polymorphism in many cytochrome P-450 family enzymes (CYPs) and others
- P-glycoprotein or other drug transporter (difference in genetic expression)
- Drug receptor (PD)
  - Variation in receptor number, affinity, or response to drug
- Indirect drug response
  - Inherited differences in coagulation may predispose women to deep vein thrombosis when taking oral contraceptives
  - Variations in SCNA receptor predisposes patients to drug induced arrhythmia

Pharmacodynamic ← شو تأثير الدوا على الجسم شو رح يعطي الدوا الجسم

* الفرق بينهم *

Pharmacokinetics ← تأثير الجسم على الدوا من ناحية

absorption

metabolism

distribution

excretion

الجسم شو رح يعمل للدوا

Nongenetic influences

غير جينية
تؤثر على فعالية الدوا

- Environmental (PK, PD, or disease prognosis)
  - Cigarette smoking, enzyme induction
  - Exposure to mutagenic agents and occupational or environmental hazards
  - Geographic differences
  - Climate (ultraviolet light on skin tumor)
  - Diet (effect of diet, including grapefruit, and influence on GI enzymes and drug absorption)
  - Drinking water (dissolved minerals and effect on health)
  - Nutrients or supplements

مثلاً طبيعة المي ومعادنها والهوا تختلف من بيئة لثانية

المناطق

Mixed covariates

- Gender, age, body weight/surface (PK/PD)
  - Male, female
  - Infant, young adult, or geriatric patient
- Pathophysiology (PK/PD)
  - Renal, hepatic, cardiovascular, or other disease
- Drug-drug interactions (PK/PD)
  - Metabolic, binding, or PD interactions

لما دوا يعطي تأثير ودوا ثاني يعطي تأثير
هالتأثيرين يأثروا على بعض