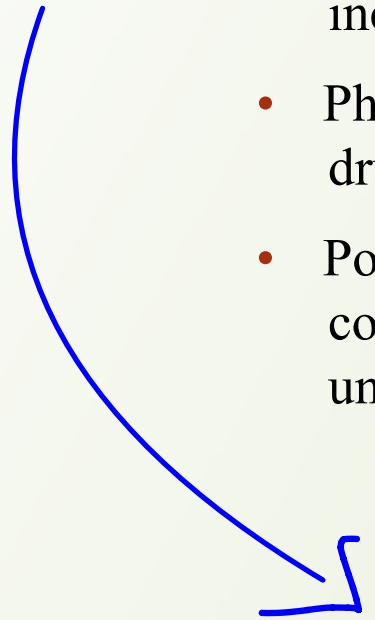
Terms to know

Monogenic: due to allelic variation at a single gene → يكون عنده إختلاف بجين واحد فقط عن الناس الطبيعيين

Polygenic: due to variations at two or more genes → يكون عنده إختلاف بـ 2 جين أو أكثر عن الناس الطبيعية

Polymorphism

- *Polymorphisms* or genetic variations with a frequency of greater than 1% of the population, or *mutations,* in less than 1% of the population, in genetic sequences can affect patient therapeutic response or metabolism of a given drug
- Many alleles encoding different drug receptors are being discovered and studied with increasing frequency.
- Pharmacokinetic parameters now known to be influenced by genetic differences include drug bioavailability, distribution, metabolism and tissue binding.
- Polymorphism in cytochrome isozymes is well known in drug metabolism, and the corresponding allele genes involved have been widely studied and are fairly well understood clinically at this time.



* متى أحكي إنه هذا الشخص عنده Genetic Variations وهي أحكي عنده Mutations !!

إذا كان الـ Frequency للإختلاف الجيني (إنه الشخص عنده مشكلة معينة بالجينات أو اختلاف معين بالـ

أو عدد حالات المشكلة ما بين المجتمع أو الناس يمثل أكثر من 1% من مجتمع الناس

← Genetic Variations أحكي عنها وجد إختلاف جيني

أما إذا كان الاختلاف الجيني موجود عند أقل من (1%) من الناس ← اسميها Mutations

← ونستنتج إنها أندر من الإختلاف الجيني

← والاثنين يؤدوا إلى الإختلاف باستجابة الناس للدوا

* allele ← عبارة عن جين ولكنه مختلف ← هذا الجين المختلف هو اللي يعمل اختلاف بالإستجابة للدوا

* encoding ← الجين نفسه يكون عامل تشفير ← التشفير هي اللي تتمسك وتتفك وينعملها encoding

encoding
- allele encoding هو تصنيع الـ receptors أو المواد أو أي شي يكون حامله الجين اللي هو أليل ← يعني عملية أخذ الشفرة اللي حاملها الجين عشان نصنع الـ receptor اللي الجين ده يصنع هذا الشي ← فلما أحكي عن جين encoding ← عشان نقدر نصنع receptor معين أو عشان نقدر نصنع انزيم معين

* كل ما يزيد الـ frequency أي عدد الناس اللي حاملين الإختلاف الجيني ← يزيد الإحتمال أبدرسها أكثر

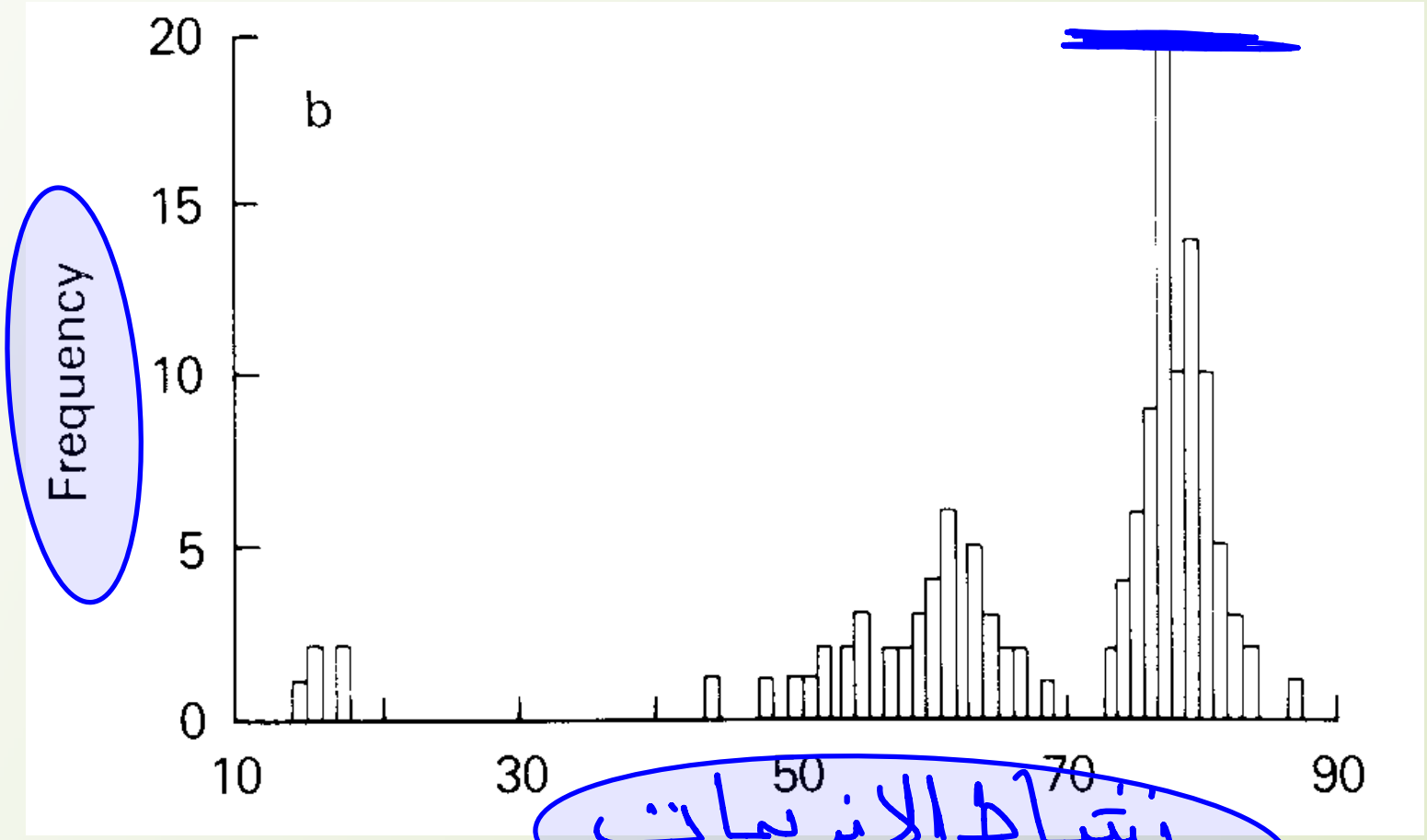
* لما يتصنع الدوا يأخذوا الاختلافات الجينية بعين الحسبان ولازم ← عشان يضمنوا يكون الدوا آمن وفعال عند أكبر عدد من الناس
متى الناس اللي عندهم اختلافات جينية

Polymorphism

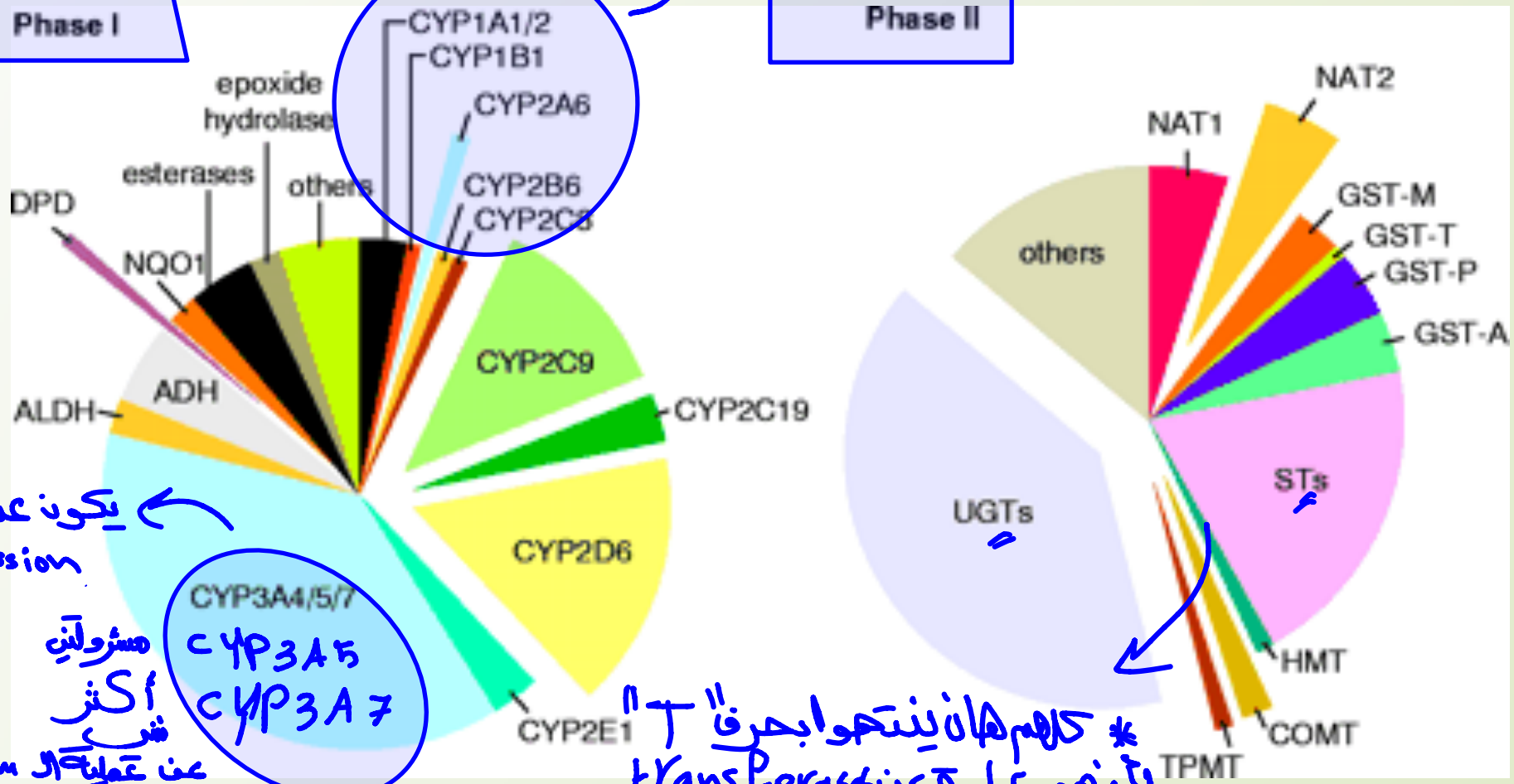
Genetic polymorphism within a specific genotype may occur with different frequencies depending on racial or population factors, which evolved from selective geographic, regional, and ethnic factors.

- Genetic polymorphisms with higher frequencies are more important because they are likely to affect more people. However, some rare mutations are important because they cause extreme medical consequences or may be fatal for the individual.
- Using genetic polymorphism considerations, drugs may be developed that have less inter-subject variation in pharmacodynamic response and less risk of an adverse event.
- In addition, doses for patients can be based on their metabolic capacity by using the frequency of genotypes of "poor metabolizers" or "ultrarapid metabolizers."
- Molecular studies in pharmacogenetics began with cloning of **CYP2D6** and now have been extended to more than two dozen drug-metabolizing enzymes and several drug transport systems

Polymorphic Distribution



Genetic polymorphisms in drug metabolizing enzymes



From: Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: Translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 286:487-491, 1999.

EXAMPLE OF POLYMORPHISMS

Protein	Drugs and Treatment/Action	Drug Responses	Polymorphism Rules and Year of Report
Cytochrome P450 1A2	Antipsychotic agents for schizophrenia patients	Tardive dyskinesia	Bsp120I (C→A) polymorphism in CYP1A2 gene, 2000 [Basile *et al.*, 2000]
Cytochrome P450 2C9	Anticoagulant agents for the initial phase of phenprocoumon treatment	Severe over-anticoagulation	CYP2C9*2 genotype, 2004 [Schalekamp *et al.*, 2004]
			CYP2C9*3 genotype, 2004 [Schalekamp *et al.*, 2004]
Cytochrome P450 2D6	Neuroleptic agents for chronic schizophrenic patients	Tardive dyskinesia	CYP2D6*4 genotype, 1998 [Kapitany *et al.*, 1998]
Cytochrome P450 2D6	Psychochopic drugs for psychiartric illness	Extrapyramidal drug side effects	CYP2D6 PM phenotypes, 1999 [Vandel *et al.*, 1999]
Cytochrome P450 2D6	CYP2D6-dependent antidepressants	Drug non-response	CYP2D6 EM phenotypes, 2004 [Rau *et al.*, 2004]
UDP-glucuronysltransferase	Capecitabine/irinotecan for the treatment of metastatic colorectal cancer	Greater antitumor response with low toxicity	UGT1A7*2/*2 genotype, 2005 [Carlini *et al.*, 2005]
			UGT1A7*3/*3 genotype, 2005 [Carlini *et al.*, 2005]
UDP-glucuronysltransferase I	Tranilast for the prevention of restenosis following coronary revascularization	Hyperbilirubinemia	Homozygosity for a (TA)7-repeat element within the promotor region of UGT1A1 gene, 2004 [Hosford *et al.*, 2004]
N-acetyltransferase 2	Trimethoprim-sulfamethoxazole for the treatment of infections in infants	Idiosyncratic reactions such as fever, skin rash and multiorgan toxicity	NAT2*5A allele, 1997 [Zielinska *et al.*, 1998]
			NAT2*5C allele, 1997 [Zielinska *et al.*, 1998]
			NAT2*7B, 1997 [Zielinska *et al.*, 1998]
N-acetyltransferase 2	Aromatic amine carcinogens in tobacco smoke	Hepatitis B related hepatocellular carcinoma	NAT2*4 allele, 2000 [Yu *et al.*, 2000]
N-acetyltransferase 2	Isonaiazid for the prophylaxis and treatment of tuberculosis	ADRs such as peripheral neuritis, fever and hepatic toxicity	SA type (NAT2*6/*6, NAT2*6/*7, and NAT2*7/*7), 2002 [Hiratsuka *et al.*, 2002]

EXAMPLE OF POLYMORPHISMS

- Interindividual differences in response to drug therapy due to differences in acetylation of drugs is a well studied example of genetic polymorphism.
- Patients' ability to metabolize certain drugs such as hydralazine, procainamide, and isoniazid can be categorized as either "fast acetylators," "normal acetylators," or "slow acetylators."
- Acetylation status is dependent on the patient's genetic composition, which determines the activity of the acetylation enzyme N-acetyltransferase.
- Acetylation status determines whether a patient is dosed with a correspondingly higher or lower dose compared to "normal acetylators."
- Genetic variations are well known in **bacteria** and other microorganisms because the rapid changes in these organisms are easily observed.
- In humans, mutations and related changes occur to different degrees in thousands of proteins and other macromolecules.

A change or mutation in gene sequence may or may not result in chronically reduced or increased level or activity of a protein or an essential enzyme. In some cases, such changes result in an exaggerated or reduced therapeutic response to a drug.

- The cell is homozygous if the genetic sequences occupying the locus are the same on the maternal and paternal chromosome; if they are different, the cell is heterozygous. When more than one alternative forms of a gene exists, they are referred to as alleles of the gene. The identity of the alleles carried by an individual at a given gene locus is referred to as the genotype.

Alleles that vary by a single nucleotide change can now be characterized rapidly at the DNA level by single-nucleotide polymorphism (SNP). The physical effect observed as a result of genotype difference is referred to as phenotype.

- Genes are considered functionally polymorphic when allelic variants exist stably in the population and their gene products exhibit altered activity in relation to the wild type ("normal"). Ideally, variation in drug response can be predicted by monitoring changes in phenotype or genotype for a single patient or a group of patients.

متى اسمي الخلية heterozygous ومتى homozygous ؟! لما والد أبوه يكون معطيا جينين مختلفين أو جينين

↳ ويكونوا متماثلات ويشبهوا بعض ← لم ينتج عند الشخص الي لم يتولد خلايا جينية اسمها «homozygous»

أما لما يكون الشخص أخذ من أبوه جينين مختلفين* ← heterozygous ← مثلاً أبوه fast acetylator أو slow acetylator

↳ فالجين المسؤول عن تصنيع N acetyltransferase اسمه heterozygous

* الأشكال المختلفة من الجينات أو كل هاي أليلات ...

* genotype ← الجينات الي حاملها الشخص / شو جيناتك؟!
هد كلها فيزيولوجية ولازم الولادة معينة

* phenotype ← النمط الظاهري الناتج من Genotype

Genotype عند شخص ← في شخص عند الـ phenotype

عند الـ phenotype إنه ما يتحدد وا معين

Fast acetylate أو إنه low acetylate

* بشو يختلف الأليل عن الجين ← يكون يختلف بسلسلة الـ nucleotide

كنا نعرف إنه الـ DNA يتكون من سلسلتين متشابكات من الأحماض الأمينية ← الجين عبارة عن مجموعة من الأحماض الأمينية

الجين يتكون من سلسلة أحماض أمينية مرتبة مع بعض ← لما يكون في فرق ما بين واحد من النيوكليتيدات ما بين الجين

الطبيعي والذليل ← هذا اللي ينتج عنه الأليل ← يكون في فرق واحد من النيوكليتيدات اللي حاملين الجين

مقارنة مع الجين الطبيعي ← يصير عنه single nucleoide change

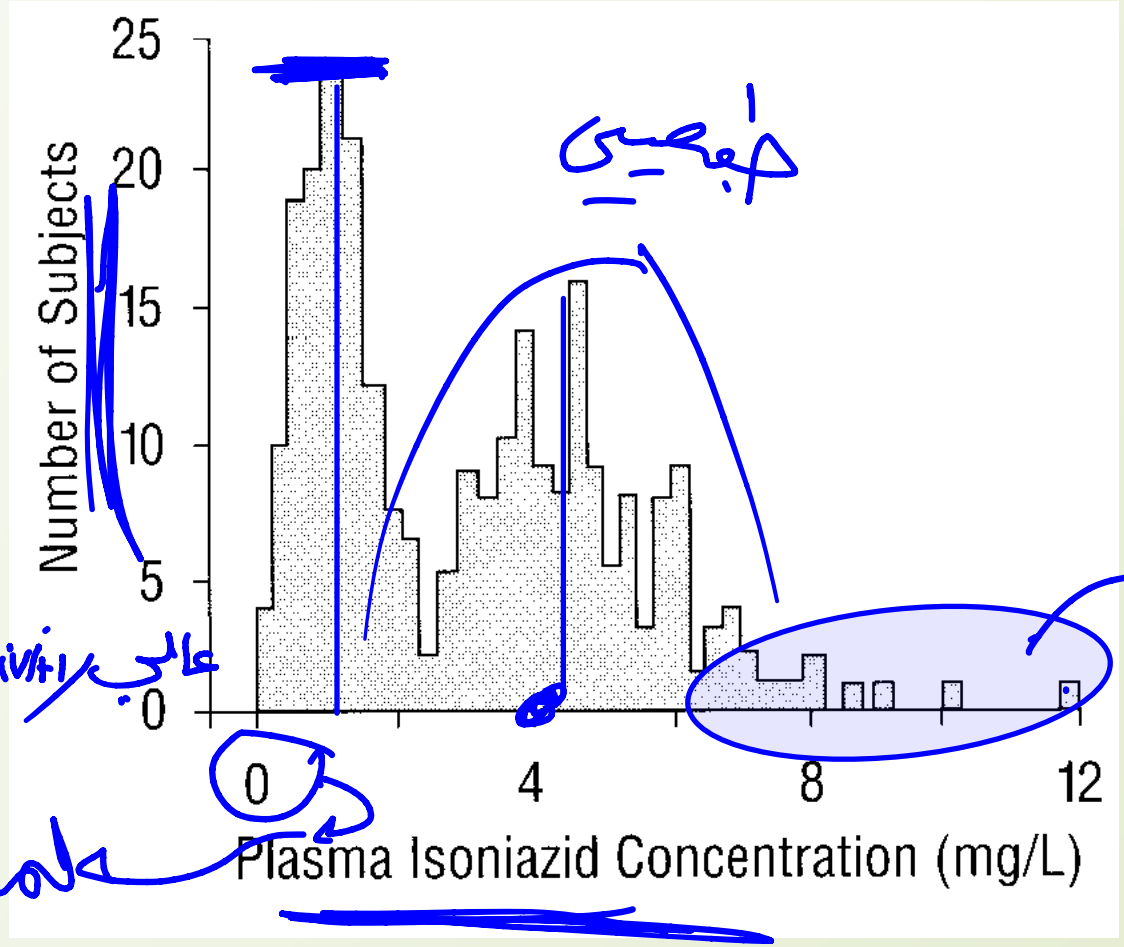
* Wild type ← اللي هو الجين الطبيعي الموجود عند كل الناس اللي يخليهم كلهم مثلاً normal acetylator

* allelic variants ← تدريجياً أدى بالإختلاف عن الـ Wild type الشخص اللي الـ biochemical metabolism بتاعه

ناخد الجين وندرسه نشوف إذا في إختلاف أو لا وندرس النمط الظاهري إذا فيه إختلاف أو لأ genotype و phenotype

- بالتالي تقدر تعرف المريض شو يتصنف
  - low acetylator
  - normal // → wild type ← جينات طبيعية
  - fast //

1. N-ACETYLTRANSFERASE ACTIVITY



Distribution of plasma isoniazid concentration in 483 subjects after and oral dose. Reproduced from Evans DAP. *Br Med J* 2:485, 1960.

الفرق بين الأعراق المختلفة

ETHNIC DIFFERENCES IN THE DISTRIBUTION OF ACETYLATOR PHENOTYPE

الأم والأب معطيين صبغيات مختلفة ← يعني طلع الشخص واحد من والديه Fast و Slow

Population	% Slow	% Hetero Fast	% Homo Fast
South Indians	59	35.6	5.4
Caucasians	58.6	35.9	5.5
Blacks	54.6	38.6	6.8
Eskimos	10.5	43.8	45.7
Japanese	12	45.3	42.7
Chinese	22	49.8	28.2

نعتبر منهم

الأم والأب Fast

نعتمد الجرعة اللي عندنا

مثلا 300 gm منهم عند 100 gm

لأن الـ metabolism عندهم أعلى يحتاجوا جرعة أعلى

From: Kalo W. *Clin Pharmacokinet* 7:373-4000, 1982.

عشان يعرف الجرعة اللي بدو يعطيها كم بدها تكون

Xenobiotics Subject to Polymorphic Acetylation in Man

صفحة

الأدوية التي يتأثر بها metabolism عن طريق ال Acetylation بالتالي

يتأثروا بـ Polymorphic للـ N-acyltransferas التي

Carcinogenic Arylamines

benzidine

□-naphthylamine

4-aminobiphenyl

metabolic ال لهذول الأدوية يعتبروا مسببات للسرطان

Hydrazines

isoniazid
hydralazine
phenylzine
acetylhydrazine
hydrazine

Arylamines

dapsone
procainamide
sulfamethazine
sulfapyridine
aminoglutethimide

Drugs metabolized to amines

sulfasalazine
clonazepam
nitrazepam
caffeine