

약물사용에 대한 최신 지견

약물유전체(1)

저자 곽혜선
이화여자대학교 약학대학 교수
약학정보원 학술자문위원

개요

사람마다 약물에 대한 반응이나 부작용의 위험이 다르게 나타나는 원인으로서는 연령, 몸무게, 성별, 공존질환, 병용약물, 식이, 흡연이나 음주 등과 같은 다양한 요인이 있다. 최근에 유전체학이 비약적으로 발전하면서 약물유전체가 이러한 반응이나 부작용 발현의 중요한 인자가 될 수 있다고 보고되고 있다. 약물유전체학은 허가사항에도 반영되어 warfarin과 같은 약물은 *CYP2C9*과 *VKORC1*의 유전형에 따라 약용량을 다르게 할 것을 권고하고 있다.

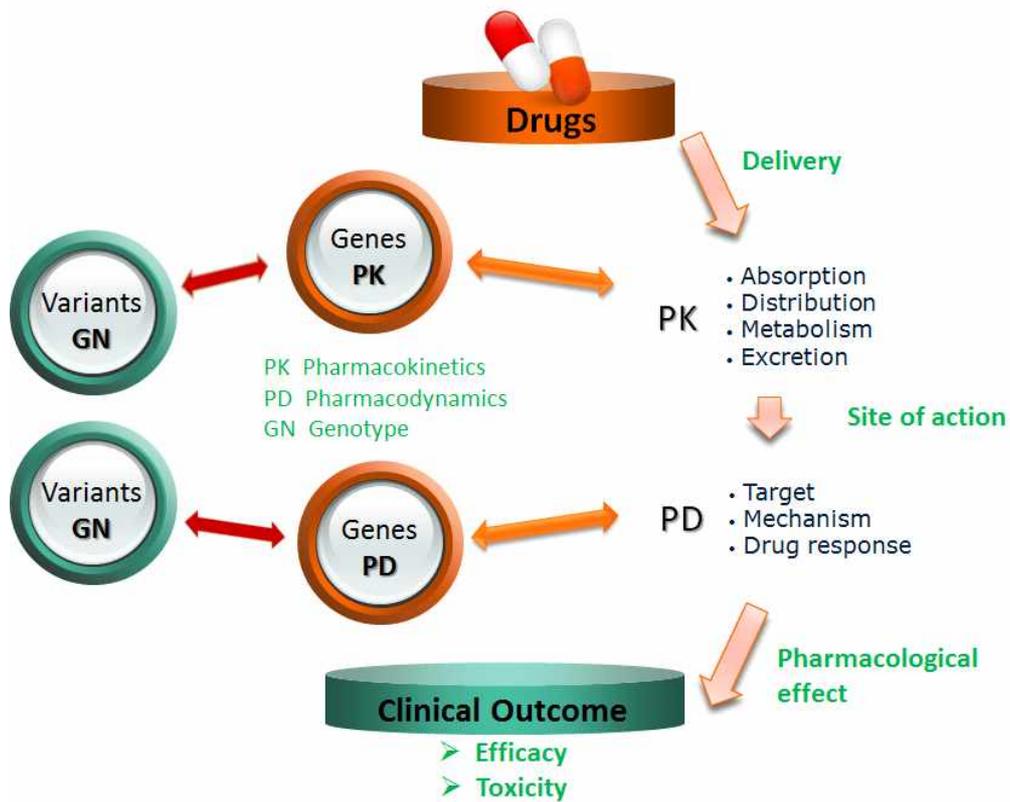
키워드

약물유전체학, 약물반응, 부작용, warfarin, *CYP2C9*, *VKORC1*

1. 서론

우울증, 알츠하이머병, 류마티스성 관절염, 고혈압, 골다공증 등에 대한 약물의 반응율은 30~60% 정도밖에 되지 않는 것으로 보고되고 있다. 또한 부작용 발현 위험성은 환자마다 다양하게 나타나는데 이러한 약물반응율의 다양성이나 부작용 발현정도에는 약물유전체가 관련되며 약물유전체학적 정보가 임상에 활용될 수 있다면 약물반응성의 개선과 부작용 감소의 효과가 있을 것으로 기대되고 있다.

약물유전체학은 Pharmacogenetics와 Pharmacogenomics로 표현되며 Pharmacogenetics는 개별 변이에 대한 연구를, Pharmacogenomics는 genome 전체에 대한 연구를 의미하나 둘은 혼용해서 사용되고 있다. 약물의 반응이나 부작용에 미치는 유전체학적 접근은 약물동태학적 유전자변이와 약물동력학적 유전자변이로 나뉘며 약물동태학적 유전자에 변이가 나타나면 흡수, 분포, 대사, 배설이 영향을 받게 되고 궁극적으로 약물 반응이나 부작용발현에 영향을 미치게 된다. 약물동력학적 유전자 변이는 표적세포나 수용체 관련 유전자에 다형성이 나타나게 되어 약리작용이나 부작용에 영향을 주므로 궁극적으로 약물반응의 차이를 초래한다<그림 1>.



<그림 1> 유전적 변이가 약동 및 약력에 미치는 영향

2. 유전적 변이

유전자는 염색체에 존재하며 인간은 46개(23쌍)의 염색체를 가지고 있고 이중나선구조의 DNA로 구성되어 있다. DNA는 Adenine (A), Guanine (G), Thymine (T), Cytosine (C)의 염기로 구성되며 A와 T, 그리고 G와 C가 서로 결합되어 있다.

유전적 변이에는 한 개의 nucleotide에 변이가 일어나는 Single Nucleotide Polymorphism (SNP, 스닙이라고 발음), DNA나 염기가 결여되거나 삽입되는 Copy Number Variation, 일부 염기(예: TA)가 반복되는데 있어 반복회수에 변이가 나타나는 Variable Number Tandem Repeat (VNTR) 등이 포함된다.

유전적 변이에서 가장 많이 표현되는 SNP 명명법에는 *VKORC1* 1173C>T가 있다. 여기서 *VKORC1*은 유전자를 의미하고 1173은 변이가 일어난 위치를, 그리고 앞글자인 C는 변이가 일어나지 않는 표준염기이고 T는 C가 변한 변이염기이다. 명명법은 또한 숫자와 star로 표시되기도 한다. 예를 들어 *CYP2C9* 유전자의 경우 *1은 정상,*3는 42614번 위치에서 A가 C로 변이가 나타남을 의미한다.

인간유전자에서 서열변이는 두 가지로 표현되는데 하나는 다형성(polymorphism)이고 다른 하나는 돌연변이(mutation)이다. 다형성은 변이가 1%이상의 빈도로 발생하는 경우이고 돌연변이는 1%미만인 경우를 말한다.

염색체 한 세트는 부모로부터 물려받기 때문에 유전형은 쌍으로 표시된다. 예를 들어 *VKORC1* 1173C>T는 CC형, CT형, TT형으로 나뉘며 CC형은 부모 모두로부터 변이가 일어나지 않은 유전자를 받은 경우이고 CT는 부모 둘 중 한쪽은 변이가 일어난 경우이며 TT는 부모 둘 다 변이가 일어난 경우이다. 한편, 유전자는 이텔

릭체로 표현된다.

이상에서 언급한 *VKORC1*과 *CYP2C9*은 warfarin과 관련된 유전자로서 warfarin 국내허가사항에는 다음과 같이 서술되어 있다. “와파린의 투여량은 각 환자의 임상적 특성(연령, 성별, 체표면적, *CYP2C9*, *VKORC1* 유전자의 특정 유전형 등)을 고려하여 조절할 수 있다. 특히 *CYP2C9*, *VKORC1* 효소의 활성화에 영향을 미치는 특정 유전형은 와파린 유지용량의 증가 및 감소와 관련이 있다. 와파린 유지요법을 받고 있는 한국인 환자 565명을 분석한 결과 *VKORC1* 유전자의 특정 유전형(1173C>T)의 C 및 3730G>A의 A유전형을 지닌 환자의 경우 와파린 유지용량이 증가하고, *CYP2C9* 유전자의 특정 유전형[42614A>C (*3)의 C유전형]을 지닌 환자의 경우 와파린 유지용량이 감소하는 경향을 보였다(표 1).”

유전형		와파린 유지용량
<i>VKORC1</i> 1173C>T	TT	3.5±1.4 mg/day
	TC	4.2±1.6 mg/day
	CC	5.0±1.4 mg/day
<i>VKORC1</i> 3730G>A	GG	3.5±1.4 mg/day
	GA	4.1±1.5 mg/day
	AA	5.1±1.2 mg/day
<i>CYP2C9</i> 42614A>C	AA	3.7±1.4 mg/day
	AC	2.5±1.0 mg/day

※ 각 유전형별 와파린 유지용량은 통계적으로 유의한 차이를 보였음(P<0.001).

3. 약물유전체학에 대한 체계적 접근

체계적 접근에 있어 첫 번째 단계는 약물의 동태나 동력과 관련된 유전자를 찾는 것이다. 그런 후 그 유전자에 변이형이 있는지와 변이에 의해 기능이 어느 정도 변화하는지를 검토해야 한다. 아울러 변이형을 갖는 사람들의 비율이 어느 정도인지를 파악해야 한다.

예를 들어 35세 여성이 소화불량과 속쓰림으로 내원하였는데 *H. pylori* 양성 소화성궤양으로 진단되었다고 하자. 의사는 omeprazole, amoxicillin, clarithromycin을 처방했다고 하면 약사는 먼저 omeprazole의 대사에 영향을 주는 일차적 효소가 무엇인지 생각해야 하고 이 효소에 변이형이 존재하는지 확인해야 한다. Omeprazole의 대사에는 *CYP2C19*이 관여하고 *CYP2C19*에는 강력한 변이형이 존재하며 *CYP2C19*3*의 경우에는 전혀 효소의 작용이 나타나지 않는 것으로 확인되었다면 그 다음으로 우리나라 사람들 중 *CYP2C19*3*를 갖는 비율이 얼마나 되는지를 검토해야 한다. 만일 상당한 사람들에게서 변이형이 존재하는 것으로 파악되면 *H. pylori* 치료 시 정기적으로 *CYP2C19*에 대한 유전자검사를 시행하는 것도 고려해 볼 수 있겠다.

■ 참고문헌 ■

- 1) Taub J et al. Influence of cytochrome P-450 CYP2C9 polymorphisms on warfarin sensitivity and risk of over-coagulation in patients on long-term treatment. Blood 2000; 96: 1816-1819.
- 2) Furuta et al. Effect of genetic difference in omeprazole metabolism on cure rates for Helicobacter pylori infection and peptic ulcer. Ann Intern Med 1998; 129: 1027-1030.
- 3) Ishizaki et al. Review article: cytochrome P450 and drug metabolism of proton pump inhibitors-emphasis on rabeprazole. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 27-36.
- 4) Vesell ES et al. Assessment of methods to identify sources of interindividual pharmacokinetic variations. Clin Pharmacokinet 1983; 8: 378-409.

