

약물사용에 대한 최신 지견

약물유전체(2)

저자 곽혜선
이화여자대학교 약학대학 교수
약학정보원 학술자문위원

개요

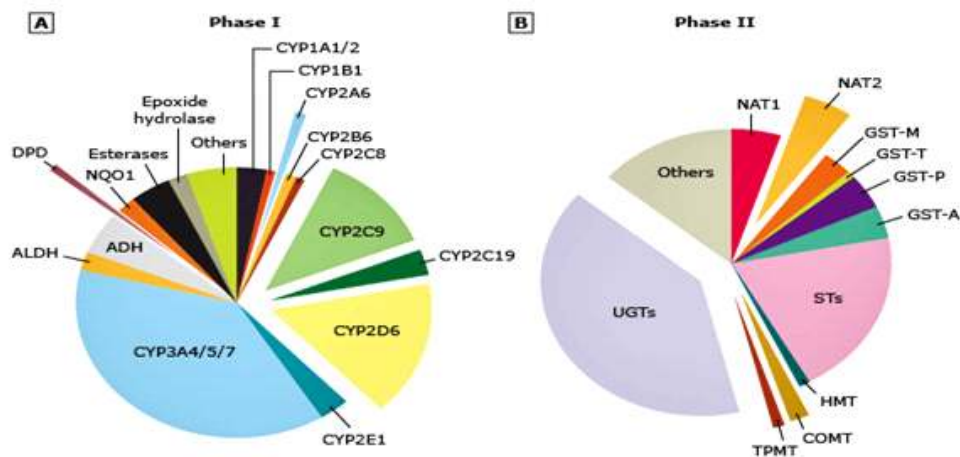
약물의 반응이나 부작용발현의 차이를 유발하는 요인 중 대표적인 인자로 대사효소의 발현이나 작용의 차이를 들 수 있다. 사람들 간의 대사효소 차이는 유전적 소인에 의해 나타난다. 약물대사효소는 1상 대사효소와 2상 대사효소가 있다. 일부 대사효소의 유전적 다형성은 상당한 효소 발현이나 활성의 차이를 나타내어 임상적으로 의미 있는 약물반응이나 부작용의 차이를 낳는다.

키워드

1상 대사효소, 2상 대사효소, 유전적 다형성

1. 서론

Cytochrome P450는 1상 약물대사의 약 80%를 담당하기 때문에 많은 연구가 진행되어 왔고 다수의 유전적 다형성이 발견되었다. 약물대사에 관여하는 유전적 다형성은 약물의 대사와 소실에 관여하는데 이러한 대사와 소실의 변화는 약물대사에 관여하는 유전자의 기여도와 유전자변이의 기능변화정도에 따라 치료 및 부작용 발현에 심각한 영향을 초래한다. 1상 약물대사는 약물의 극성을 높이기 위해 관능기가 도입되는 과정이다. 그러나 대부분 이 과정만으로는 약물의 체외배설이 어렵다. 2상 약물대사는 포함반응으로서 약물 체외배설과정 중 마지막 단계에 관여한다. <그림 1>.



<그림 1> 임상적으로 의미 있는 유전적 다형성을 나타내는 1상(phase I) 및 2상(phase II) 약물대사효소

2. 1상 약물대사효소 유전적 다형성

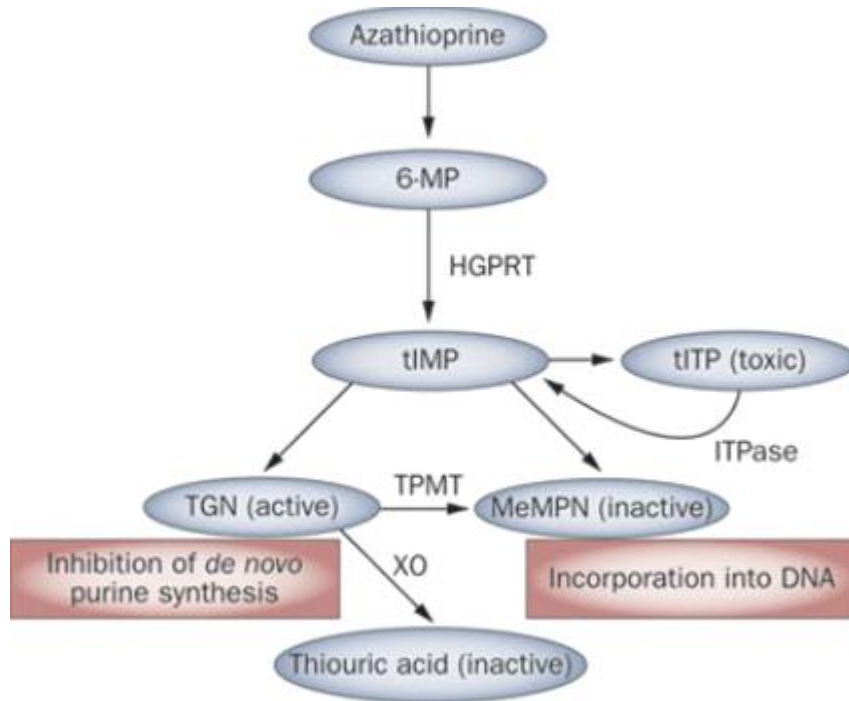
CYP P450 중 가장 변이가 많이 나타나는 P450는 CYP2D6이다. CYP2D6 대사기능에 따라 ultra-metabolizer (UM), extensive metabolizer (EM), intermittent metabolizer (IM), poor metabolizer (PM)으로 나뉜다. *CYP2D6* 유전체 변이로 인해 농도가 가장 크게 영향을 받는 약물은 항우울제와 정신병 약물이다. 연구에 따르면 삼환계 항우울제의 경우 PM 유전형을 지닌 환자는 보통 환자보다 용량을 50%정도 낮추고 UM환자에게는 용량을 140~180%정도로 할 것을 추천하고 있다. 항암제인 tamoxifen은 CYP2D6에 의해 대사되었을 때 활성을 나타낸다. *CYP2D6* UM 유전형을 갖는 환자의 경우 *CYP2D6* EM 유전형 환자와 비교 시 재발률이 낮으며 생존율이 높은 반면 PM환자는 낮은 치료효과를 나타낸다. Codeine은 *CYP2D6*에 의해 morphine으로 대사되며 일부 사례에서 *CYP2D6* UM 유전형은 EM 유전형과 비교했을 때 morphine농도가 높게 나타나 독성이 유발되었다.

CYP2C19은 매우 중요한 효소이며 많은 약물대사에 관여한다. *CYP2C19*은 유전형에 따라 extensive metabolizer (EM)과 poor metabolizer (PM)로 나뉜다. 대사체가 약효가 없는 약물들의 경우에는 PM 유전자형을 갖는 환자가 EM 유전자형 환자에 비해 효과가 높게 나타나나 대사체가 효력을 갖는 경우에는 이와는 반대되는 결과가 초래된다. CYP2C19에 의해 대사되는 대표적 약물군인 proton pump inhibitor (PPI)들의 경우 *CYP2C19* PM 유전자형을 갖는 사람이 PPI를 덜 대사시켜 혈중농도를 높이기 때문에 치료효과를 증가시킨다. 반면 clopidogrel은 대사를 받은 후 활성형이 되는 약물로서 *CYP2C19* PM 환자는 약리활성을 나타내는 대사물 생성에 제한이 있기 때문에 약효가 낮게 나타난다.

3. 2상 약물대사효소 유전적 다형성

2상 유전적 다형성 중 acetylation 유전적다형성은 약물의 독성을 증가시키는 가장 잘 알려진 예이다. 이 유전적 다형성은 isoniazid를 복용하는 결핵환자로부터 알려졌다. Rapid metabolizer 환자의 경우 isoniazid의 acetylation이 빠르게 일어나지만 slow acetylator의 경우에는 약물의 소실속도가 감소하여 약물이 체내에 축적된다. 특히 slow acetylator 환자에서는 느린 acetylation에 의해 신경독성을 가지는 대사체의 생성이 촉진된다.

항암제인 azathioprin은 체내에서 6-mercaptopurine로 활성화되고 그 후 thiopurine methyltransferase (TPMT)에 의해 불활성화된다. *TPMT*변이형은 TPMT 효소감소를 초래해 약물독성을 나타낸다<그림 2>. Azathioprin과 6-mercaptopurine은 치료역이 좁은 약물이므로 독성과 효능의 개인차는 치료결과에 중요하게 작용할 수 있다.



<그림 2> Azathioprine/6-MP 대사경로와 TPMT와의 관계

UGT1A1 유전적다형성의 대표적 약물은 irinotecan으로 이 약물은 체내에서 활성대사체인 SN-38로 가수분해된다. SN-38은 *UGT1A1*에 의해 SN-38G로 변환되는데 이 물질은 활성이 없다. *UGT1A1* 변이가 있는 환자들은 SN-38의 체내축적으로 호중구감소증이나 설사 등을 호소하므로 미국 FDA에서는 변이가 있는 환자에서 irinotecan의 용량감소를 권고하고 있다.

■ 참고문헌 ■

- 1) Eichelbaum M et al. Pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Ann Rev Med* 2006; 57: 119-137
- 2) Jin Y et al. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolizing during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 30-39
- 3) Mega JL. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 360: 354-362.
- 4) Walravan JM et al. Structure-function analyses of single nucleotide polymorphisms in human N-acetyltransferase 1. *Drug Metab Rev* 2008; 40: 169-184
- 5) Salavaggione OE et al. Thiopurine S-methyltransferase pharmacogenetics: variant allele functional and comparative genomics. *Pharmacogenet Genomics* 2005; 15: 801-815.