

Overview of Pharmacogenomics

노형근

인하의대 내과/임상약리학과

약물유전학 (Pharmacogenetics)은 유전으로 인한 약물반응의 다양성을 연구하는 분야이다. 고대로부터 약물의 효과에 대한 유전적 차이를 시사하는 기록들이 간헐적으로 발견되었으나, 1950년대 들어서면서 임상적으로 관찰되어 기록되기 시작하였고 약물유전학이라는 용어도 도입되었다. 약물반응에 있어서 개인간 및 인종간의 차이는 약물대사효소 활성도의 다양성에 의한 것일 뿐만 아니라 인체내에서 약물의 반응을 매개하는 약물 운반체와 수용체들에 의해서도 결정되어진다. 따라서 약물유전학은 약물반응의 유전학적 차이를 설명하기 위해 약리학, 유전학, 분자생물학 및 생화학 등과 같은 분야들과 연계되고, 약물이 체내에 투여되어 반응을 나타내기까지의 약동학 및 약력학 과정에 영향을 미치게 된다. 최근 들어 쓰이기 시작한 용어인 약물유전체학 (Pharmacogenomics)은 빠르게 밝혀지고 있는 인간 유전체의 모든 유전자에 대한 지식에 기반한 새로운 약물의 개발에 관여되는 분야의 의미로 쓰이기는 하지만 약물유전학과 별 구분없이 사용되기도 한다. 약물반응에 관여하는 유전적 변이체는 주로 **single nucleotide polymorphism (SNP)**이므로 **gene chip array**를 포함하는 첨단 기술은 각 환자의 DNA 배열에서의 수천 가지 변이들을 쉽게 알아낼 수 있게 하고 있다.

약물대사에 있어서 임상적으로 중요한 유전적 다형성은 한 집단 내에서 개인간의 차이에 기초하여 발견되었다. 처음에 SNP가 발견되면 이 유전적 다형성이 환자에서도 표현형과 연관되는지에 대한 생화학적 및 임상적 연구가 수반되게 된다. 약물대사효소들과 연관된 이러한 다형성은 약물 반응에 대한 개인간의 임상적 차이를 설명할 수 있게 한다. 더군다나 이런 약물대사효소와 연관된 기능성 다형성의 빈도에 대한 종족간의 현저한 차이는, 어떤 유전자형이나 표현형이 약물의 이상반응에 관계하는가를 밝히는 연구에서 어느 종족을 대상으로 하였는가에 대한 고려가 왜 필요한지를 말해준다.

표현형 검사나 유전자형 검사는 약물요법 중 특히 안전역이 좁은 약물을 사용할 때, 치료 효과를 극대화 하고 이상반응을 최소화하도록 각 개인에 맞게 용량을 결정하는 데 매우 유용하게 쓰일 수 있다. 이러한 방법들은 각각 장단점을 갖고 있기도 하고 서로 보완적이기도 하다. 특정 대사효소에 대한 대표적 기질 약물을 이용한 표현형 검사는 정확하게 환자의 대사능력을 반영하기는 하나 병용약물이 많이 사용되는 실제 상황에서는 정확한 결과로 보기 어렵다. 한편 유전자형 검사는 각 유전자형 군간의 중첩 부분이 많아 환자의 대사능력을 정확하게는 알 수 없으나 어느 정도 가늠할 수는 있으며 약물상호작용과 같은 다른 요인들에 의해 영향받지 않는다는 장점이 있다. 적정 약물요법을 위해서는 약물 투여 후 그 혈중농도를 확인하는 방법이 사용되어 오고 있는데 유전자형 검사가 이런 방법을 완전히 대체할 수는 없으나 측정된 혈중 농도의 해석을 좀 더 용이하게 하고 보완하는 역할을 한다고 볼 수 있다.