

Farmakogenetika

Dr. Gonda Xénia

2012

FARMAKOGENETIKA

- Új terület a klinikai farmakológiában
- A páciensek egy adott hatóanyagra akkor is különféleképpen reagálnak, ha ugyanabban a betegségben szenvednek
- Ugyanazon hatóanyag ugyanakkora dózisa egyes páciensek esetében a szokásostól eltérő plazmaszintet és a szokásostól eltérő terápiás választ eredményez
- **Farmakogenetika:** a terápiás válasz és a kedvezőtlen mellékhatásokra való hajlam genetikailag meghatározott, egyének közti eltéréseinek vizsgálata



POLIMORFIZMUS

- Az adott génlókuszon több, min 1% frekvenciával előforduló allél van jelen, és több mint egy fenotípus észlelhető

1. SNP (single nucleotide polymorphism):

- leggyakoribb
- A DNS szekvencia egyetlen bázisa különbözik
- Általában 1/1000 bázis
- Legtöbbször nem befolyásolják a fehérjék struktúráját vagy funkcióját
- SNP jelen lehet
 - Exonban (megváltoztathatja a fehérjestruktúrát és lehetnek funkcionális következményei is)
 - Intronban (befolyásolhatja a splicing-ot)
 - Regulációs régiókban (befolyásolhatják a génexpressziót)



POLIMORFIZMUS II

2. Inzerció/s/deléción polimorfizmus:

- néhány nukleotid inzerciója vagy deléciónja

3. Variable number tandem repeats (VNTR):

- egy néhány száz bázispárból álló szekvencia ismétlődésszámának variációnja

4. Simple tandem repeats (microsatellites):

- 2-4 nukleotidból álló szekvencia ismétlődésszámának variációnja

• A farmakogenetikai vonások leginkább

- Poligénes meghatározottságúak (több gén befolyása alatt áll, a hatás lehet additív vagy interaktív)
- Multifaktoriálisak (mind genetikai, mind környezeti faktorok befolyásolják)

• Néhány farmakogenetikai vonás

- Monogénes



A GYÓGYSZERES TERÁPIA SORÁN JELENTKEZŐ MELLÉKHATÁSOK TÍPUSAI

	Augmentált: összefügg a terápiás hatással	Bizarr: a farmakogenetikával függ össze
Bejósolhatóság	+	-
Dózisfüggés	+	-
Frekvencia	gyakori	ritka
Mortalitás	ritka	gyakori

FARMAKOGENETIKAI ELTÉRÉSEKBEN SZEREPET JÁTSZÓ GÉNPOLIMORFIZMUSOK

- A terápiás válasz során megfigyelhető különbségek és nemkívánatos hatások hátterében a farmakokinetikai és farmakodinámiás folyamatok eltérései állnak
- Farmakokinetika (biohasznosulás)
 - Felszívódás
 - Eloszlás
 - Fehérjekötés
 - Metabolizmus
 - Kiválasztás
- Farmakodinámia (gyógyszerhatás mechanizmusa)
 - Receptorok
 - Ioncsatornák
 - Transzmittercsatornák
 - Enzimek
 - Szignáltranszdukció fehérjéi



A GYÓGYSZERMETABOLIZMUS FARMAKOGENETIKÁJA

- A gyógyszermetabolizmus kulcsszerepet játszik a terápiás hatás és a nemkívánatos hatások meghatározásában
- A genetikai faktorok fontos szerepet játszanak a gyógyszermetabolizmus egyének közti különbségeinek meghatározásában
 - Fázis I
 - Oxidáció, redukció, hidroxiláció, dealkilálás, stb.
 - Cél: új funkciós csoport kialakítása
 - Citokróm P450 enzimek: hepatociták, SER-hez kötve
 - Fázis II
 - Konjugáció glükuronsavval, glutationnal, acetáttal, stb.
 - Cél: vízdékonyság növelése
 - Általában a citoszolban



CYP2D6

- A '70es években fedezték fel, az egyik legtöbbet tanulmányozott polimorfizmus a gyógyszermetabolizmus területén
- A teljes máj CYP tartalom 2%a
- Rosszul metabolizálók eloszlása: kaukázusiak 7%-a, ázsiaiak 1%-a
- Számos gyógyszer metabolizmusában játszik szerepet
 - Pszichotróp szerek: triciklikus antidepresszánsok, SSRI-k, klasszikus és atípusos antipszichotikumok
 - Kardiovaszkuláris szerek
 - β -receptor antagonisták: metoprolol, propranolol, timolol
 - Phenacetine
 - D-penicillamin
 - Kodein
 - Drogok



EGYÉB FONTOS FARMAKOGENETIKAI POLIMORFIZMUSOK

• Glukóz-6-foszfát dehidrogenáz

- A leggyakoribb farmakogenetikai enzimopátia
- 130 enzimvariáns, csak néhány abnormális
 - Antimaláriás szerek (primaquine), antibiotikumok (szulfonamidok, klóramfenikol, nitrofurantoin), egyéb gyógyszerek (kinin, kinidin, fenilhidrazin, dapsone) néhány páciensnél hemolízist okoznak
 - Favizmus: egyes hüvelyesek, egres, feketeribizli fogyasztása után hemolízis lép fel

• Alkohol dehidrogenáz (ADH)

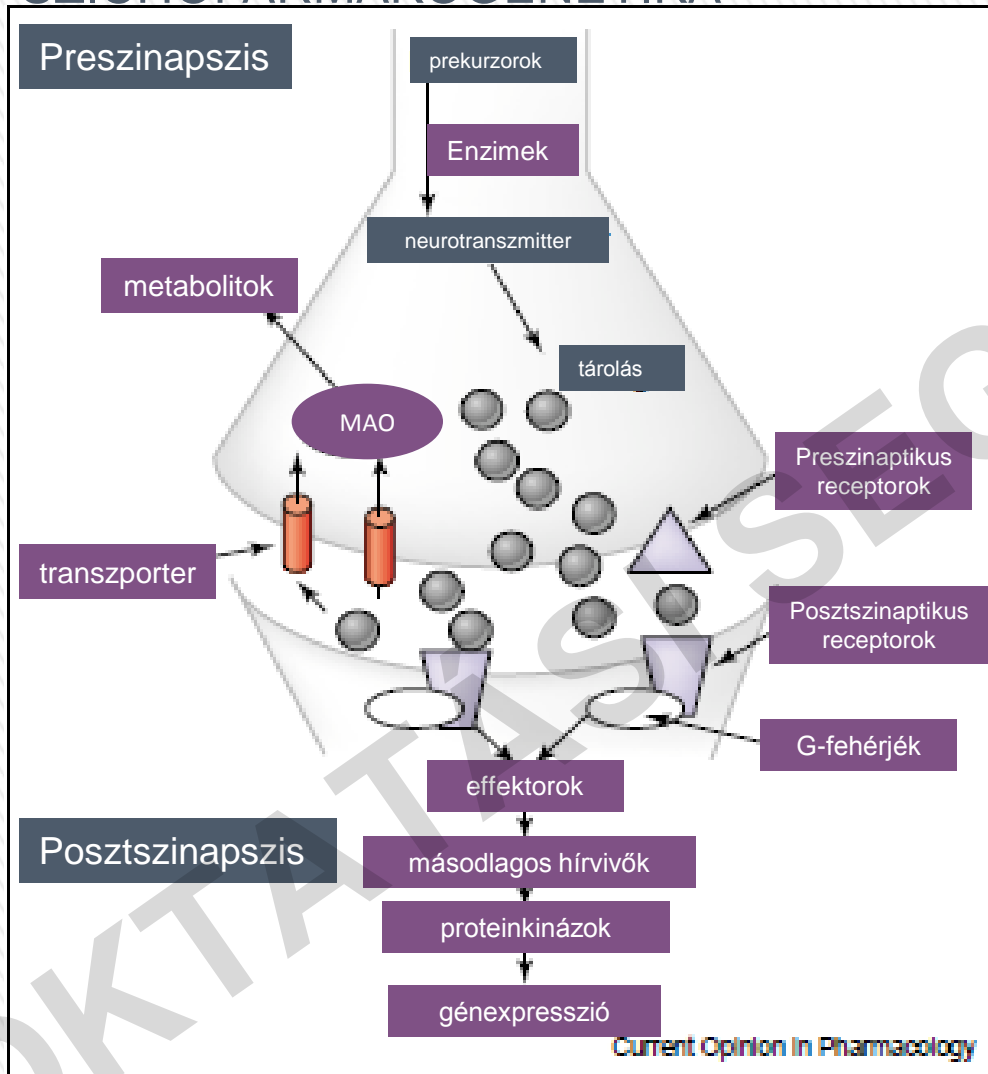
- Az etanol \Rightarrow acetaldehid reakció sebessége fokozott
- Acetaldehid dehidrogenáz aktivitást nem befolyásolja, így az acetaldehid nem metabolizálódik kellő sebességgel
- Az acetaldehid felhalmozódik, kipirulást és tachikardiát okoz
- Gyakoriság: 5-20% kaukázusiakban, 90% kínaiakban

• Szérum kolinészteráz

- A szérum kolinészteráz aktivitása egyesekben csökkent (1/25000)
- Szukcinilkolin hatására a légzőizmok bénulása lép fel



GYÓGYSZERHATÁST ÉRINTŐ POLIMORFIZMSOK: PSZICHOFARMAKOGENETIKA



- Pszichotróp gyógyszerek klasszikus targetjei
 - Neurotransmitter képződés és lebomlás enzimei
 - Pre- és posztzinaptikus receptorok
 - Szignáltranszdukciós kaszkád elemei
- Betegségkockázattal összefüggő polimorfizmusok
 - Disease-modifying polimorfizmusok
 - Treatment-modifying polimorfizmusok
- Poligénes meghatározottság



Szerotonintranszporter 5-HTTLPR polimorfizmusa és antiderpresszívumok terápiás hatása

» Szerotonintranszporterfunkció genetikai variációjának következtében

- Fokozódik a hajlam a szorongásos és hangulatzavarokra
- Hangulatzavarban szenvedő pácienseknél kedvezőtlenebb válaszprofil SSRI antidepresszívumokra (s allél)
 - + Smeraldi et al., 1998: 5HTTLPR ll and ls genotípust hordozók jobban reagálnak fluvoxamin mint az ss genotípust hordozók
 - + Zanardi et al., 2000: Ugyanilyen eredmények paroxetin esetében
 - + Pollock et al., 2000: ll páciensek esetében hamarabb jelenik meg a terápiás válasz paroxetin esetében, Nortriptilin esetében nincs különbség (főként Naerg)
 - + Whyte et al., 2001: Az 5HTTLPR befolyásolja a vérelemzke aktivációt időskori depresszióban
 - + Rausch et al., 2002: Az ll genotípus esetében jobb a fluoxetinre adott válasz; Idős depressziósoknál az ll csoport esetében fokozott a szertralinra kialakuló válasz

» Az eredmények csak a kaukázusi rassz esetében igazak: koreai és japán páciensek esetében az ss páciensek reagálnak jobban fluoxetinre, paroxetinre és fluvoxaminra

GYÓGYSZERMETABOLIZMUST ÉS -HATÁST ÉRINTŐ POLIMORFIZMUSOK

• Gyógyszermetabolizmus

- Polimorfizmusok következtében nemfunkcionális és hiányzó fehérjék
- Eltérő fenotípusok: bimodális/trimodális
- Fenotípusok könnyen mérhetők
 - Gyógyszerkoncentráció
 - In vitro katalitikus aktivitás

• Gyógyszerhatás

- Polimorfizmusok általában nem eredményezik a fehérjefunkció hiányát – finom hatások
- Kisebb eltérések a fenotípusok között
- Fenotípusok mérése bonyolult: pontatlan és eltérő módszerek
- Nem veszik figyelembe a haplotípusokat



FARMAKOEPIGENETIKA

- Epigenetika: a génexpresszió örökölhető változása, mely a DNS szekvencia megváltozása nélkül jön létre
- DNS metiláció, hisztonmodifikáció a kromatinban, génexpresszió RNS-mediálta regulációja
- Befolyásolja a gyógyszermetabolizáló enzimek, gyógyszertranszporterek, és sejtmagreceptorok expresszióját
- olyan enzimek funkcióváltozását is magyarázhatja, melyet polimorfizmusok nem érintenek
- DNS repair, sejtciklust és a genom integritásának fenntartását befolyásoló gének expressziójának epigenetikus módosulása befolyásolja a kemoterápiás érzékenységet:
 - Molekuláris markerek a terápiás válasz előrejelzésére
 - Terápiás válasz hatékonyságának módosítása



FARMAKOEPIGENETIKA

- Epigentikus targetmolekulák is inhibitoraik: új gyógyszerek és kemopreventív szerek
- Az expresszió epigenetikus okok miatti csökkenése reaktiválható
- Gyógyszermetabolizmusban és hatásban szerepet játszó molekulák expressziójának befolyásolása
- Génterápia és kemoprevenció: tumor, szkizofrénia, bipoláris zavar, kardiomiopátia, neurológiai betegségek (Rett sy, alfa thalasszémia, Rubinstein-Taybi sy)
- DNS metiltranszferáz és hiszton acetiláz inhibitorok: de nem specifikusak
- Fitokemikáliák: epigallokatekin-3-gallát, koffeinsav, klorogénsav, likopin, partenolit: étrend szerepe a kemoprevencióban



BIZTONSÁGI FARMAKOGENETIKA

- Terápia megválasztása: mi a probléma – hogyan kezeljük – mennyire hatásos – mennyire biztonságos?
- Hatékonyság és biztonságosság
- Jelenleg figyelmeztetést tartalmazó gyógyszerek:
 - Abacavir: HLA-B*5701 hordozókban súlyos esetenként fatális hiperszenzitivitás, prospektív vizsgálatok
 - Carbamazepin: HLA-B*1502 hordozó kínaiakban SJS/TEN emelkedett kockázata, retrospektív vizsgálatok egyedi eseteken
 - Clopidogrel: prodrug (CYP2C19)
 - rosszulmetabolizálókban nincs hatás
 - Fenokópia: CYP2C19 inhibitorok
 - Warfarin: CYP2C9, VKORC1 (fatális vérzés): dózismódosítás
- Leyden mutáció
- De: genetikai tesztelés nem elterjedt: Amplichip CYP450, PhysioType

