

Farmakogenomika – nova možnost za varnejše in učinkovitejše zdravljenje

Janja Marc

1 Farmakogenomika in personalizirana farmacija in medicina

Klinični farmacevti in zdravniki že dolgo vedo, da teorija »One fits all« ne vzdrži več. Po aplikaciji enakega odmerka iste učinkovine različnim posameznikom je odziv (reakcija) na zdravilo lahko zelo različen. Odziv je lahko pretiran in povezan tudi s hujšimi neželenimi učinki (NŽU) ali pa je odziv premajhen in so farmakološki učinki zdravila prešibki. Oboje se lahko konča z dodatnimi kliničnimi zapleti, kar slabša stanje bolnika in dviguje stroške zdravljenja. Obstajajo podatki, da v ZDA vsako leto umre okoli 106.000 bolnikov zaradi NŽU, pri dodatnih 2,2 milijona bolnikov pa se pojavljajo resni NŽU (1). Različen odziv na zdravilno učinkovino (ZU) je posledica številnih dejavnikov, pri čemer eni izhajajo iz lastnosti organizma, drugi pa iz lastnosti zdravila (slika 1). Številne od teh že dolgo poznamo in dobro vemo, da npr. telesna teža, kajenje, jetrna funkcija, delovanje ledvic, fizična aktivnost ali prehrana, po drugi strani pa npr. fizikalno-kemične lastnosti učinkovine in interakcije z drugimi učinkovinami določajo učinke apliciranega zdravila.



Slika 1: Vplivi, ki določajo odziv posameznika na terapijo

Genetske dejavnike, ki spreminjajo odziv posameznika na ZU bi lahko uvrstili v prvo skupino. Definicija farmakogenomiko opredeli kot področje medicinske genetike, ki išče in proučuje tiste genetske spremembe na DNA in RNA nivoju, ki oblikujejo odziv posameznika

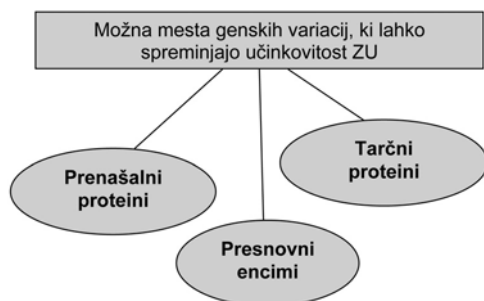
na zdravilno učinkovino. Farmakogenetika je podpodročje farmakogenomike, ki se ukvarja s spremembami DNA in njihovim vplivom na odziv organizma na ZU. V nasprotju z drugimi dejavniki se spremembe DNA tokom življenja ne spreminjajo in jih tako lahko odkrijemo že v mladosti. S pomočjo farmakogenetskega testiranja, pri katerem dokazujemo prisotnost/odsotnost rizičnih mutacij DNA pred uvedbo nove terapije lahko torej zelo dobro napovemo odziv posameznika (in NŽU) na aplicirano ZU. Z dodatnim korakom, ko to genetsko informacijo vključimo v nadaljnje ukrepanje in prilagodimo odmerek posamezniku, pa že vstopimo v »posamezniku prilagojeno zdravljenje« oz. individualizirano terapijo, ki je že del personalizirane farmacije in širše medicine.

2 Katere genetske spremembe bi lahko oblikovale odgovor na ZU?

Začetki farmakogenomike segajo v petdeseta leta 20.st., ko so prvič povezali (ne)specifični odziv bolnika na zdravilo s spremenjeno aktivnostjo encimov npr. pojav hemolize po aplikaciji primakina, kar je bilo povezano z znižanimi aktivnostmi glukoza-6-fosfat dehidrogenaze in podaljšano delovanje sukcinilholina ob zmanjšani aktivnosti plazemske pseudoholinesteraze, kar je vodilo v daljšo paralizo mišic in apnejo (2). Nemški zdravnik F. Vogel je kot prvi leta 1959 e opredelil pojem farmakogenetike kot dedno pogojene razlike v delovanju zdravil in kot vzrok opredelil genski polimorfizem. V 60-ih letih je Elliot Vesell s študijo na dvojčkih dokazal da je genetski vpliv na delovanje zdravil precejšnji(1). Šele leta 1977 je bil objavljen članek, katerem so dokazali dokazanim vpliv genetskega polimorfizma v genu za citokrom-oksidozo 2D6 (Cyp2D6) in oksidacijo sparteina in njegovo učinkovitostjo. Kasneje je bilo opisanih še precej primerov genetskega vpliva na delovanje zdravil, popolnoma nove možnosti pa so se na področju farmakogenetike odprle z odkritjem človeškega genoma v letu 2000.

Najboljši dokaz, da obstaja genetski vpliv, ki oblikuje odziv na ZU, je velika variabilnost v odzivih med posamezniki v izbrani populaciji v primerjavi z relativno majhno variabilnostjo v odzivih na isto ZU pri enem posamezniku. Na ta način so ocenili, da genetika pri odzivu na

ZU dosega 30-95% vpliv (3). Odgovornost za genetske vplive večinoma nosijo enonukleotidni polimorfizmi (angl. Single Nucleotide Polymorphism, SNP) in mutacije. Natančnejši pogled v genske spremembe pokaže, da gre večinoma genetske spremembe proteinov vključenih v sistem ADME. To so lahko torej mutacije v genih, ki kodirajo transportne proteine ali receptorje na tarčnih celicah, največkrat pa so to mutacije v genih za presnovne encime (Slika 2). Genske spremembe, ki oblikujejo odziv posameznika na zdravilo so lahko prisotne na nivoju DNA ali RNA ali na proteinskem nivoju. Posebno močan vpliv imajo genetske spremembe pri zdravljenju z novjšimi tarčnimi zdravilnimi učinkovinami. Pri teh moramo izmeriti izražanje genov, ki kodirajo antigene (npr. HER2) - vezavna mesta za monoklonska protitelesa. Na ta način z genetskim ali proteinskim testom ugotovimo ali je biološko zdravilo (v gornjem primeru trastuzumab) sploh smiselno aplicirati.



Slika 2: Možna mesta farmakogenetskih sprememb.

2.1 Genetske spremembe v prenašalnih proteinih

Mutacije v prenašalnih proteinih lahko motijo absorpcijo, porazdeljevanje in dostavo ZU do tarčnih celic oziroma organov, pa tudi eliminacijo ZU iz telesa. Od teh proteinov so največ proučevali P-glikoprotein oz. gen ki ga kodira t.j. gen ABCB1 (angl. Multi Drug Resistant Gene). Glavna naloga P-glikoproteina je prenos snovi iz celic npr. protitumorih uč. imunosupresivov, kardioprotektivnih glikozidov, glukokortikoidov tudi BLR, in številnih drugih ZU. Odgovoren je za izločanje metabolitov ZU iz jeter v žolč, črevo, urin (4). Nahaja se tudi v hematoencefalni barieri in preprečuje kopičenje zdravil v CŽS. Ugotovili so, da se pri zdravljenju s kemoterapevtiki poveča izražanje P-glikoproteina v tumorskih celicah, kar vodi do povečanega prenosa citostatika iz celice in zmanjšanja koncentracije na mestu delovanja. V končni fazi se to kaže kot odpornost tumorja na večje število citostatikov (multidrug - resistant tumor). (5) Zanimiv primer iz te skupine je tudi organski anionski transporter OATP1B1 oz njegov gen SLCO1B1. Genetske spremembe v tem genu npr. vplivajo na zniževanje LDL holesterola pri zdravljenju s simvastatinom.

2.2 Genetske spremembe v tarčnih proteinih

Tarčni proteini so največkrat receptorji na celičnih membranah, v novejšem času pa tudi signalne molekule znotraj celice. Spremembe v nukleotidnem zaporedju genov, ki kodirajo te proteine, lahko vodijo do sprememb v strukturi in funkciji receptorskih in signalnih proteinov

ter zmotijo prenos signalov v celici. Posledica tega je indukcija ali inhibicija izražanja genov za efektorske proteine, ki so povezani z kliničnimi učinki ZU. Najbolj poznani primeri receptorjev so:

- Serotoninski 5-HT_{2A} receptorji, kjer so poročali o povezavi med polimorfizmom His524Tyr in kliničnim odzivom bolnikov s shizofrenijo na klopazipin. Med bolniki, ki ne odgovarjajo na zdravljenje s klopazipinom, se je na mestu 524 pogosteje izražal Tyr. (6)
- Opioidni μ -receptorji, preko katerih se izražajo učinki opiatov, kot so evforija, toleranca in odvisnost. Opazili so funkcionalni polimorfizem Ser268Pro, ki močno ovira prenos signalov in predstavlja novo možnost povezave z zasvojenostjo. (6)
- β_2 - adrenergični receptorji, pri katerih zaradi spremembe receptorja pri do slabše vezave β_2 -agonistov in do motenj v prenosu signalov, kar vodi do manjše venodilatacije; (6)
- arahidonat 5-lipoksigenaza (ALOX5), kjer se zaradi spremembe vezavnega mesta za transkripcijski faktor SP-1 zmanjša izražanje gena ALOX5 in posledično odzivnost bolnikov na delovanje levkotrienskih antagonistov (montelukast); (6)
- angiotenzinska konvertaza, kjer pride do spremenjenega odziva bolnikov na zdravljenje z ACE inhibitorji. (6)
- receptor za epidermalni rastni dejavnik (EGFR), kjer zaradi mutacij pride do povečanega izražanja tega receptorja na malignih celicah različnih tumorjev. Aplikacija Cetuximaba, monoklonskega protitelesa, ki se kompetitivno veže na EGFR, je torej smiselna le pri EGFR+ vrstah tumorjev, (7)
- Bcr-Abl tirozinska kinaza, ki nastane potem ko se del kromosoma 9 zamenja z delčkom kromosoma 22 (nastane Ph-kromosom) in se pri tem združita dva gena, BCR in ABL. Novo nastali fuzijski gen Bcr-Abl kodira protein, ki ima tirozinkinazno aktivnost in je vzrok za nekontrolirano in invazivno rast mieloidnih celic pri levkemiji. Pri bolnikih s kronično mieloidno levkemijo je zato zdravljenje z inhibitorji TK (npr. imatinib) smiselno le, če je predhodno dokazana prisotnost Ph kromosoma (Ph+ KML) (8)

2.3 Genetske spremembe v presnovnih encimih

Prav geni za presnovne encime, ki sodelujejo v presnovi oziroma biotransformaciji ZU so na področju farmakogenetike najbolj raziskani. Podatki kažejo, da naj bi pri biotransformaciji ZU v telesu sodelovalo preko 30 družin encimov in v raziskavi ko so preučevali presnovo 315 ZU dokazali, da se jih 56% presnavlja z encimi iz družine citokrom P450 (9).

Med presnovnimi encimi (Tabela 1) so trenutno najbolj raziskani encimi iz superdružine citokromov P-450. Po svojem delovanju so to monooksidaze, in sodelujejo pri presnovi ZU, sintezi holesterola, steroidov itd. Družina šteje 57 encimov in kot farmakogenetsko najpomembnejše encime bi lahko izpostavili:

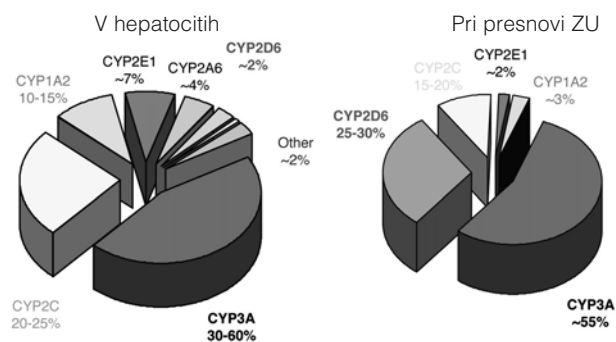
- podružino encimov CYP3A, ki je odgovorna za presnovo skoraj 50% vseh ZU, npr.: eritromicin (antibiotik), ciklosporin (imunosupresiv),

lidokain (lokalni anestetik), nifedipin (Ca-antagonist), tamoksifen (citostatik), itd.;

- CYP2D6, ki sodeluje v presnovi 20-25% ZU in presnavlja nekatere antiaritmike (amiodaron, spartein, enkainid,...), antidepresive (imipramin, desipramin, amitriptilin, klomipramin), zaviralce β -adrenergičnih receptorjev (propranolol, timolol, metoprolol), nevroleptike (perfenazin, tiordazin) ter kodeina (antitusik);
- CYP2C19, ki je vpleten v presnovo amitriptilina, nekaterih barbituratov, citaloprama, klomipramina, diazepama, imipramina, zaviralcev protonske črpalke (omeprazol) in β -blokatorjev (propranolola); (10)
- CYP2C9, ki presnavlja nekatere antiepileptike (fenitoin), peroralne antidiaetike (tolbutamid), antagoniste angiotenzina II (losartan) in S-varfarin. (11, 12)

Preglednica 1: Presnovne reakcije I in II faze.

Reakcije I faze	
Oksidacije	Oksidaze, monooksigenaze (citokrom P-450), dioksigenaze
Redukcije	Aldo-keto reduktaze, NADPH-citokrom-450 reduktaze
Hidrolize	Pseudoholinesteraza, karboksilesteraza
Reakcije II faze (konjugacije)	
- glukuronidacije	UDP-glukuroniltransferaze
- acetilacije	N-acetiltransferaze
- konjugacije s sulfatom	Sulfotransferaze
- konjugacije z glicinom	Transacilaze
- tvorba konjugatov merkapturne ksl.	Glutation-S-transferaza
- metilacije	TPMT (tiopurin- metiltransferaza), MTHFR



Slika 3: Vključenost encimov iz skupine CYP v presnovne poti v hepatocitih (levo) in v presnovo ZU (desno)

Genske spremembe so pravzaprav dokaj enostavne kemijske spremembe molekule DNA dovolj je že zamenjava enega nukleotida v verigi z več kot tremi milijardami nukleotidov (točkovne mutacije, SNP). S sodobnimi molekularno biološkimi metodami tudi te najmanjše genske spremembe dokaj enostavno. natančno in točno detektiramo. Problem je, ker iz genetskih sprememb ne moremo napovedovati spremembe v delovanju genskega produkta, t.j. delovanje mutiranega proteina. Če so genske spremembe večje (npr

delecija večjih regij ali celotnega gena) je to nekoliko lažje. Vsekakor je potrebno in vitro in na koncu tudi in vivo potrditi vpliv mutacij na proteinskem nivoju s čimer se ukvarja funkcionalna genomika. Na področju farmakogenetike se spremenjena funkcija mutiranih presnovnih encimov odraža s pospešeno ali upočasnjeno presnovo ZU. Bolnike glede na to lahko razvrstimo v štiri skupine:

1. skupina: hitri presnovniki (RM-rapid metabolizers)

2. skupina: zelo hitri presnovniki (URM – ultra-rapid metabolizers)

Hitro oz. izjemno hitro presnavljanje ZU se pojavlja pri ljudeh, pri katerih mutacije ali SNP v genih za presnovne encime povečajo aktivnost in/ali količino encima v celicah. ZU se presnavljajo hitreje kot je običajno, zato terapevtske plazemske koncentracije pri običajnih odmerkih niso dosežene. Fenomen URM so prvič opazili pri bolnikih, pri katerih so bili potrebni trikrat večji odmerki nortriptilina za doseganje ustreznih plazemskih koncentracij zdravila. Hitrost presnavljanja nortriptilina je odvisna od števila kopij CYP2D6 gena na alelu. Zelo hitri presnovniki, ki so prejeli visoke odmerke kodeina, so, zaradi izjemno hitre pretvorbe le-tega v morfin, doživeli hude abdominalne bolečine, kar je tipičen neželeni učinek morfina. (11)

3. skupina: normalni presnovniki

Posamezniki iz te skupine presnavljajo zdravilo v običajnem obsegu in z običajno hitrostjo in jih včasih imenujejo »EM-extended metabolizers«.

4. skupina: počasni presnovniki (PM – poor metabolizers)

Večina genskih sprememb v presnovnih encimih vodi v zmanjšane encimske aktivnosti in upočasnjeno presnovo ZU. To rezultira v zvišanih plazemskih koncentracijah in podaljšanemu delovanju ZU ter seveda v povečani nevarnosti pojava NŽU, posebno pri zdravilih z majhno terapevtsko širino. Pri tricikličnih antidepresivih se pri počasnih presnovnikih lahko pojavijo neželeni učinki, kot so suha usta, hipotenzija, sedacija, tremor ter v nekaterih primerih tudi življenje ogrožujoča kardiotoksičnost. (10). Poleg večje možnosti za pojav neželenih učinkov pa obstaja tudi možnost za zmanjšano učinkovitost zdravil, ki jih jemljemo obliki predzdravil in ki za svojo aktivacijo potrebujejo presnovni encim. Primer je zaradi mutacije zmanjšana aktivnost CYP2D6, ki zmanjša analgetičen učinek tramadola (11).

2.3.1 Genetske spremembe v presnovnih encimih in njihov klinični pomen

V nadaljevanju sledijo opisi genetskih sprememb v omenjenih ključnih presnovnih encimih, ki so vključeni v ADME pogosto predpisovanih zdravil.

A. Presnovni encimi podružine CYP3A

Encimi te podružine so najštevilnejši encimi v hepatocitih in presnavljajo približno 50% vseh ZU. Najbolj polimorfen med njimi je CYP3A4 za katerega so dokazali preko 20 genskih sprememb, vendar se jih večina pojavlja s pogostostjo <1% in zato ni verjetno da bi bile pomembne s farmakogenetskega stališča. Polimorfizem v promotorju gena -392A>G (alel CYP3A4*1B tudi CYP3A4-V) se pri belcih pojavlja s pogostostjo 2-9%, pri Afričanin pa 35-67%. Ta polimorfizem rahlo (1,2-1,9) poveča transkripcijo in seveda tudi

encimsko aktivnost. Zmanjšano aktivnost encima zasledimo pri alelih CYP3A4*2 (Ser222Pro), CYP3A4*17 (Phe 189Ser), CYP3A4*4 (Ile118Val) (1461-1462insA) in CYP3A4*5 (Pro281Arg). Mutacije, ki encim inaktivirajo so hude. Obakrat gre za mutacije s premikom bralnega okvirja (»frameshift mutations«) zaradi insercije enega nukleotida, in sicer 1461-1462insA (alel CYP3A4*20) in 830-831insA (alel CYP3A4*6). Kot zanimivost: sok grenivke inhibira encim CYP3A4 in na ta način zvišuje koncentracije številnih ZU v plazmi.

Manj polimorfen a klinično pomembnejši je encim CYP3A5. Mutacija, ki poveča aktivnost encima vzrokuje, da so potrebne 1,5-2 krat večji odmerki takrolimusa (imunosupresiv pri presaditvah ledvic).

B. Presnovni encim CYP2D6

Ta encim je najbolj proučen encim iz skupine citokromov P450, čeprav le 2% vseh encimov te skupine. Presnavlja 20-25% najpogosteje predpisovanih ZU. Preglednica 2 prikazuje mutacije (alele) v genu za Cyp2D6 in njihove posledice pri 6 najpogostejših (od 63 znanih) oblikah okvarjenih alelov katerimi lahko predvidimo približno 95-99% CYP2D6 fenotipov (11)

Preglednica 2: Najpogostejši aleli gena za CYP2D6 ter z njimi povezane aktivnosti encima

Alelska varianta	Mutacija	Posledice
CYP2D6*2xN	Podvojitev gena	Povečana aktivnost
CYP2D6*4	Motnja na nivoju izrezovanja intronov	Neaktiven encim
CYP2D6*5	Delecija gena	Ni encima
CYP2D6*6	Delecija T na mestu 1707	Ni encima
CYP2D6*10	P34S, S486T	Nestabilen encim
CYP2D6*17	T107I, R296C, S486T	Zmanjšana afiniteta do substrata

Genetski polimorfizmi ki zmanjšujejo aktivnost CYP2D6 so pomembni pri zdravljenju z antidepresivi. Zaradi tega se namreč poveča nivo ZU v plazmi, ki lahko hitro preide v toksično območje, saj imajo te ZU relativno ozko terapevtsko širino. Primer ZU, ki se bioaktivira z CYP2D6 je tudi tamoksifen, ki se uporablja pri farmakoterapiji raka dojke. Počasni presnovniki ne dosegajo želenega terapevtskega učinka zato EMA zahteva genetsko testiranje ter ustrezno prilagoditev odmerka ali izbor druge alternativne oblike zdravljenja.

C. Presnovni encim CYP2C9

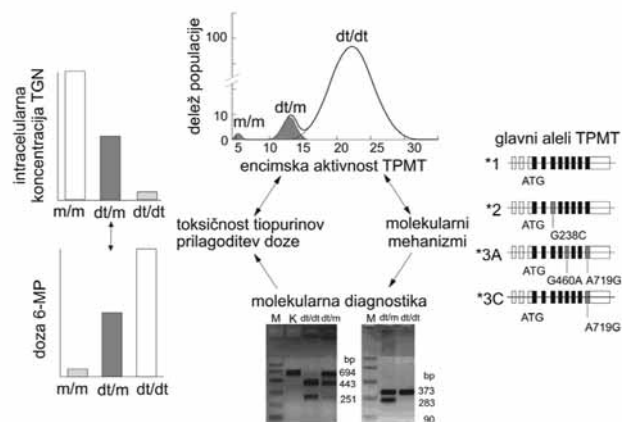
Opisan je primer vpliva polimorfizma CYP2C9 na prenovo S-varfarina. Poleg nespremenjenega CYP2C9 alela (CYP2C9*1) obstajata še dve alelski varianti, ki sta posledici točkastih mutacij na CYP2C9 alelu: CYP2C9*2 (Cys144Arg) in CYP2C9*3 (Lev359Ile). Obe alelski varianti sta *in vitro* izkazovali znižano encimsko aktivnost (CYP2C9*2 približno 12% normalne in CYP2C9*3 le 5% normalne aktivnosti). Za pravilno odmerjanje pa je potreben še podatek o spremembah v genu za vitamin K epoksid reduktazo 1 (VKOR1). Šele na ta način lahko s pomočjo algoritmov, ki so dosegljivi tudi na spletu (www.warfarindosing.com) izračunamo optimalen odmerek za doseganje željenega INR. Na ta način se čas iskanja optimalnega odmerka lahko močno skrajša (iz 7-14 dni na 4-5dni).

D. Presnovni encim CYP2C19

S farmakogenetskega vidika je encim CYP2C19 drugi najpomembnejši encim in prvi odkriti iz družine CYP. Obstaja 21 različnih alelov, mutaciji, ki inaktivirata encim sta 681G>A (alel CYP2C19*2) in 636G>A, W212X (alel CYP2C19*3). Zanimiv je alel CYP2C19*17 (991A>G. Ile331Val), ki poveča aktivnost inhibitorja protonskih črpalk. Pri različnih genotipih je pri odmerku 20 mg po 8 dneh zdravljenja dosežen različen pH v želodcu. Normalni presnovniki dosežejo dvig pH do 3, medtem ko heterozigoti za spremenjeni CYP2C19 alel dosežejo pH 5,5, homozigoti pa celo 6,2. Zaradi tako močno zvišanega pH pride do povečanega izločanja gastrina in plazemskega kromogranina A ter do znižanja nivoja pepsinogena I. (6) Bolniki, ki so heterozigoti za spremenjeni CYP2C19 alel imajo tudi nižje serumske koncentracije vitamina B12, kombinirano zdravljenje z omeprazolom in amoksicilinom pri okužbi s *Helicobacter pylori* pa je pri njih uspešnejše. (11)

E. Presnovni encim tiopurin S-metiltransferaza (TPMT)

Pri zdravljenju akutnih limfatičnih levkemij pri otrocih se kot zdravila uporabljajo tiopurini (merkaptopurin in azatiopurin). Aplicirajo se visoki odmerki, da bi se uničile vse maligne celice in da bi se preprečila remisija bolezni. ZU se presnavlja z encimom TPMT, ki je presnovni encim reakcij II faze. Večina ljudi (86-97%) ima osnovno obliko TPMT z normalno (visoko) aktivnostjo. 3-14 % belcev ima oblike TPMT z nizko aktivnostjo encima, kar je posledica mutacij Ala80Pro, Ala154Thr in Tyr240Cys. Pri bolnikih z aleloma TPMT*2 (zelo redek) in TPMT*3B (oba z močno znižano aktivnostjo TPMT) ki so jih zdravili s standardnimi odmerki tiopurinov so se pojavili toksični učinki ZU v obliki mielosupresije, pri otrocih z alelom 3C zdravljenje ni zelo nevarno, saj je aktivnost encima blago znižana. (13).



Slika 4: Farmakogenomika TPMT (13).

F. Presnovni encim UDP-glukuronosilna transferaza (UGT)

Konjugacija ZU oziroma presnovkov ZU z glukuronsko kislino je ena glavnih reakcij II. faze biotransformacije ZU. V tem procesu se veže glukuronska kislina na majhne, a dokaj lipofilne snovi npr. zdravilne učinkovine, BLR, ali sestavine hrane in s tem močno poveča njihovo vodotopnost, kar olajša izločanje iz telesa. V izjemnih primerih glukuronidi še vedno posedujejo učinek npr. morfin-6-glukuronid, raloksifen mono- in diglukuronid. Proces poteka v ER hepatocitov in

nekaterih celicah GIT in ga katalizirajo encimi UDP-glukuronilne transferaze (UGT). Pri človeku so dokazali potrdili prisotnost 15 različnih UGT, ki jih kodira UGT1A družina genov. Nekateri izoencimi se nahajajo v enterocitih (UGT1A6, UGT1A8, UGT1A10) in po drugih celicah, največ pa je UGT v hepatocitu, kjer prevladuje izoencim UGT1A1. Polimorfizem v promotorju gena UGT1A1, ki poveča ali zmanjša število dinukleotidnih ponovitev (TA) na več kot 6 ali na manj kot 6, vpliva na aktivnost encima glukuronilne transferaze. Pri zdravljenju z irinotekanom je potrebno pri osebah z mutacijo UGT1A1(TA)7/7 odmerke zmanjšati, saj je zaradi mutirane transferaze zmanjšana konjugacija ZU. Posledično se ZU kopiči v serumu in pojavijo se lahko NŽU.

3 Zaključek: Zakaj farmakogenomika?

Odkritje genoma je močno pripomoglo k odkrivanju genetskih sprememb (mutacij in polimorfizmov), ki bi lahko vplivale na to, kako se bo nek posameznik »reagirjal na zdravlilo«. Genetske spremembe, ki upočasnijo presnovo ZU pri počasnih presnovnikih (poor metabolisers) vodijo v kopičenje ZU in v doseganje toksičnih koncentracij ZU ob normalnih odmerkih zdravila. Neželene učinki ZU, ki se ob tem pojavijo po prepogosti in njihove posledice ogrožajo zdravje in celo življenje bolnika. Po drugi strani pa epidemiološki podatki kažejo, da je povprečna učinkovitost zdravil kvečjemu 30-50% in vsaj deloma je to posledica tudi genetskih sprememb, ki pospešujejo presnovo ZU (hitri in ultrahitri presnovniki) in se

terapevtske koncentracije ne morejo doseči. Takšnih primerov iz farmakogenetike poznamo danes kar nekaj in del teh smo v članku opisali. Sreča v nesreči je, da te genetske spremembe lahko prepoznamo z relativno dostopnimi analiznimi metodami molekularne biologije. Poleg tega so te genetske spremembe neodvisne od starosti, prehrane, teže, stadija ali oblike bolezni itd. in jih lahko analiziramo kadarkoli, tudi v mladosti. Tako so prav genetske spremembe dobri prognostični markerji, ki bi lahko dobro napovedovale način presnove neke ZU pred njeno aplikacijo. Pri tem strokovnjaki opozarjajo, da je pred farmakogenetskim testiranjem potrebno preveriti

- kakšna je sploh variabilnost v kliničnih učinkih ZU,
- kakšna nevarnost NŽU sploh obstaja,
- ali je smiselno genotipsko specifično odmerjanje,
- kakšen je mehanizem delovanja ZU,
- v kakšni meri lahko mutirani alel pojasni pojav NŽU ali odstotnost učinka in
- kakšna je pogostost mutiranega alela v populaciji.

Danes obstaja nekaj zdravilnih učinkovin za katere je EMA že izdala navodilo za obvezno vključitev farmakogenomskih testiranj pred uvedbo terapije. Žal za številne ZU ti podatki še ne obstajajo zato sta se EMA in FDA odločili, da podpreta klinične raziskave za vrednotenje prognostične in diagnostične vrednosti farmakogenetskih markerjev.

Tabela 3: Učinkovine in encimi, ki pomembno spreminjajo odziv posameznika

Učinkovina	Neželene učinek	Encim
Takrolimus	Nezadosten terapevtskega učinka	CYP3A5
Varfarin	Krvavitve	CYP2C9
Tolbutamid	Hipoglikemija	
Fenitoin	Znaki toksičnosti	
Glipizid	Hipoglikemija	
Losartan	Zmanjšan antihipertenzivni učinek	
Tamoxifen	Nezadosten terapevtski učinek	
Antiaritmiki	Proaritmični učinek	CYP2D6
Antidepresivi	Toksičnost pri PM, neučinkovitost pri URM	
Antipsihotiki	Tardivna diskinezija	
Opioidi	Neučinkovitost kodeina kot analgetika, narkotični neželeni učinki, odvisnost	
β2-adrenergični antagonisti	Povečana zavora beta-receptorjev	
Omeprazol	Večja ozdravljivost ulkusa v kombinaciji z klaritromicinom	CYP2C19
Diazepam	Podaljšana sedacija	
Fluorouracil	Nefrotoksičnost, mielotoksičnost	Dihidropirimidin dehidrogenaza
Sukcinnilholin	Podaljšana apneja	Plazemska psevdoholinesteraza
Sulfonamidi	Preobčutljivost	N-acetiltransferaza
Amonafid	Mielotoksičnost	
Prokainamid, hidralazin	Z zdravili povzročen lupus eritematozus	
Merkaptopurin, Tiogvanin, Azotioprin	Mielotoksičnost	Tiopurin metiltransferaza (TPMT)
Irinotekan	Diareja, mielosupresija	UDP-glukuronil-transferaza

Zavedati se namreč moramo, da bi ahko nepravilna (ali napačno interpretirana) (farmako)genetična informacija pomenila nepotrebno psihično obremenitev za bolnika in njegovih sorodnikov.

Kljub vsemu je končni cilj farmakogenomskih raziskav pripraviti ustrežni, individualni režim odmerjanja zdravil, zato da bo zdravljenje čimbolj učinkovito in hkrati varno. Strokovnjaki menijo, da bo ravno zmanjševanje NŽU prvo področje farmakogenetike, od katere lahko pričakujemo velike koristi.

Na svetovnem spletu lahko najdemo številne podatke in informacije, povezane s farmakogenetiko:

- <http://www.bioinformatics.ucla.edu/snp/> *baza podatkov o SNP*
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/> *baza podatkov o SNP*
- <http://pharmgkb.org/> *baza podatkov o genskih, fenotipskih in kliničnih informacijah potekajočih farmakogenetičnih študij*
- www.warfarindosing.com *objavljen je algoritem za izračun odmerkov varfarina
- <http://www.cypalleles.ki.se> *baza podatkov o vseh odkritih mutacijah na genih, ki spadajo v superdružino citokromov P450*

4 Literatura

1. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients. JAMA 1998; 279: 1200-5.
2. Kalow W. Pharmacogenetics: past and future. Life Sci 1995; 47: 1385-97.
3. Kalow W, Tang BK, Endrenyi I. Hypothesis: Inter-and intra individual variations can substitute for twin studies in drug research. Pharmacogenetics 1998;8:283-9.
4. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics – Drug Disposition, Drug Targets, and Side Effects. N Engl J Med 2003; 384: 538-49.
5. Matheny CJ, Lamb MW, Brouwer KL et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Implications of P-glycoprotein Modulation. Pharmacotherapy 2001; 21 (7): 778-96.
6. Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics: an opportunity for a safer and more efficient pharmacotherapy. J Intern Med 2001; 250: 186-200.
7. Lieberman R. Personalized medicine enters the US marketplace: KRAS, anti-EGFR monoclonal antibodies, and colon cancer. Am J Ther. 2009 Nov-Dec;16(6):477-9.
8. Dulucq S, Krajcinovic M. The pharmacogenetics of imanitib. Genome Med. 2010 Nov 30;2(11):85.
9. Mutschler E, Derendorf H. Drug Actions. 6th ed. Stuttgart: CRC Press, 1995: 19-30.
10. Linder MW, Prough RA, Valdes Jr R. Pharmacogenetics: a laboratory tool for optimizing therapeutic efficiency. Clin Chem 1997; 43: 254-66.
11. Ingelman-Sundberg M, Oscarson M, McLellan RA. Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment. Trends Pharmacol Sci 1999; 20: 342-49.
12. Aithal GP, day CP, Kesteven P, Daly AK. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. Lancet 1999; 353: 717-19.
13. Milek M. Farmakogenetika tiopurin-S-metiltransferaze = The pharmacogenetics of tiopurine-S-methyltransferase : doktorska disertacija, Ljubljana: 2009, 140.
14. Becquemont L, Alfirevic A, Amstutz U, Brauch H, Jacqz-Aigrain E, Laurent-Puig P, Molina MA, et al. Practical recommendations for pharmacogenomics-based prescription: 2010 ESF-UB Conference on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. Pharmacogenomics. 2011 Jan;12(1):113-