

Farmakogenetika v práci klinického farmakologa a farmaceuta

MUDr. Olga Bartošová, Ph.D., prof. MUDr. Ondřej Slanař, Ph.D., PharmDr. Irena Netíková, Ph.D.

Farmakologický ústav 1. LF UK a VFN, Karlova univerzita v Praze a Oddělení klinické farmakologie a farmacie, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Farmakogenetika je obor, který studuje vliv genetické predispozice pacienta na účinnost a výskyt nežádoucích účinků léčiva. Tento obor je základem personalizované medicíny. Výsledek farmakogenetického vyšetření pacienta ovlivňuje výběr a dávkování léčiva s ohledem na prevenci toxicity a predikci farmakoterapeutického efektu. Cílem tohoto článku je popsat význam farmakogenetiky v práci klinického farmakologa a farmaceuta.

Klíčová slova: farmakogenetika, personalizovaná medicína, genetický polymorfismus, klinický farmaceut

Pharmacogenetics in practice of a clinical pharmacologist and a pharmacist

Pharmacogenetics is the field that studies the impact of the genetic variability of a patient on the effectiveness and side effects of pharmacotherapy. This field is the basis for personalized medicine. Genotyping of patients may determine the choice and dosage of a drug with respect to the prevention of toxicity and prediction of pharmacotherapeutic effect. The aim of this article is to describe the importance of pharmacogenetics in the practice of a pharmacist-managed clinical service.

Key words: pharmacogenetics, personalized medicine, genetic polymorphism, clinical pharmacist

Zkratky

ALK – anaplastická lymfomová kináza
CYP450 – cytochrom P450
DPD – dihydropyrimidindehydrogenáza
EGFR – epidermální růstový faktor
EM – rychlý metabolizátor
HER2 – lidský epidermální růstový faktor
HLA-B – hlavní histokompatibilní komplex třídy I, B
IM – středně rychlý metabolizátor
OPRM1 – opioidní receptor $\mu 1$
PM – pomalý metabolizátor
RAS – Kirsten rat sarcoma
SNP – jednonukleotidový polymorfismus
TPMT – thiopurin S – metyltransferáza
UGT1A1 – uridindifosfát glukuronosyltransferáza 1A1
UM – ultrarychlý metabolizátor
VKORC1 – Vitamin K epoxid reduktáza

Význam farmakogenetiky pro klinickou praxi

Služby klinického farmaceuta jsou nyní běžné ve většině nemocnic a zprávy z literatury jasně ukazují klinický i ekonomický přínos této činnosti (1). Aktuální vědecké studie popisují, že léčiva jsou účinná pouze u 60 % pacientů, jimž jsou podávána, a rovněž signifikantní počet pacientů je hospitalizován pro výskyt závažných nežádoucích reakcí po nasazené farmakoterapii (2). Na odpovědi lidského organismu k aplikované farmakoterapii se podílí jednak faktory negenetické, tak i fak-

tory genetické, které studuje právě farmakogenetika (3). Přítomnost pacientů s rozdílnou genetickou predispozicí k metabolismu léčiv, k eliminaci a receptorové nebo postreceptorové odpovědi se projevuje velkou variabilitou lékové odpovědi a rozdílným výskytem nežádoucích účinků (4). Farmakogenetické vyšetření identifikuje pacienty s klinicky významným genotypem a farmakogenetik vyhodnocuje vliv tohoto výsledku na další farmakoterapeutický postup.

Genetický polymorfismus enzymů cytochromu P450

Genetická predispozice jedince je zodpovědná za změny aktivity enzymů metabolizujících léčiva a ty jsou příčinou významného zdroje odlišnosti farmakogenetických i farmakodynamických parametrů léčiv mezi jedinci (5). Na základě metabolické aktivity zjištěné pro jednotlivé formy cytochromu P450 (CYP450) CYP2D6 jsou jedinci rozdělováni do čtyř kategorií. Podobně je tomu i u dalších enzymů cytochromu P450. V populaci se tak vyskytují alely, u jejichž nositelů můžeme předpokládat rychlý – normální metabolismus substrátů daného enzymu (rychlí metabolizátoři, extensive metabolizers, EM), duplikace nebo amplifikace funkčního genomu se klinicky projevuje urychlením metabolismu a takové jedince označujeme jako ultrarychlé metabolizátory (ultrarapid metabolizers, UM). Přítomnost jedné defektní alely se fenotypizuje jako středně

rychlý metabolizátor (intermediate metabolizers, IM). Jedince s alelami, které způsobují značné snížení metabolické kapacity enzymu u nositele, označujeme jako pomalí metabolizátoři (poor metabolizers, PM). UM jsou většinou ohroženi selháním farmakoterapie, PM zase mají naopak vysoké riziko výskytu nežádoucích účinků. Polymorfismus CYP450 se podstatně liší u jednotlivých lidských ras (6).

Cíle a možnosti farmakogenetiky

Cílem farmakogenetického vyšetření je prevence výskytu nežádoucích účinků a predikce účinnosti léčiva (Tab. 1). K možnostem, jak zmíněného dosáhnout, patří selekce pacientů s nejvyšší pravděpodobností, že léčivo prokáže/neprokáže terapeutický efekt, úprava dávkování léčiva nebo aplikace preventivních opatření proti výskytu očekávaných nežádoucích účinků. Ideálně je farmakogenetické vyšetření provedeno před zahájením terapie. Vyšetření lze provést i během léčby, pokud se u pacienta nevyskytla předpokládaná terapeutická odpověď na podané léčivo (7).

Farmakogenetické vyšetření

Farmakogenetické vyšetření se provádí z nesrážlivé periferní krve odebrané do EDTA (2 ml). Je zapotřebí podepsaný informovaný souhlas pacienta s molekulárně genetickým vyšetřením. Farmakogenetická vyšetření v současné době provádí nemalé množství laboratoří.

Prevenca výskytu nežádoucích účinků

Abakavir a přítomnost HLA-B*5701 alely

Abakavir je obvykle dobře snášen, ale může způsobit přecitlivělost u 5–8% pacientů. Symptomy této neadekvátní imunologické odpovědi zahrnují horečku, vyrážku, gastrointestinální symptomy a respirační příznaky (8). Klinické studie ukázaly, že hlavním faktorem predikujícím vysoké riziko výskytu nežádoucích účinků je přítomnost alely v histokompatibilním systému HLA-B*5701. Vyšetření na přítomnost této alely spadá mezi indikační kritéria, provádí se před aplikací abakaviru a u pacientů pozitivních na přítomnost alely HLA-B*5701 je podání tohoto léku kontraindikováno. Alela HLA-B*5701 se vyskytuje přibližně u 5% obyvatel evropské populace (9).

Azathioprin, 6-merkaptopurin a thioguanin a polymorfismus thiopurin S – metyltransferázy (TPMT)

Aktivita TPMT je klíčovou pro efekt léků a vznik vedlejších účinků při odbourávání během jejich metabolismu. U bílé rasy jsou nejčastější polymorfismy TPMT*3A, TPMT*3C a TPMT*2 a méně častá TPMT*3B. Všechny tyto popsané mutace zapříčiňují částečný nebo úplný deficit aktivity tohoto enzymu. Snížená TPMT aktivita u těchto pacientů má toxický efekt na krvetvorbu a vyvolává život ohrožující hepatotoxicitu, neurotoxicitu a mukozitidu (10). Klinické projevy deficitu TPMT jsou závažné pro pacienty, kteří jsou heterozygoty nebo homozygoty pro funkčně variantní alely. Skupina pacientů s fenotypem IM si vyžaduje snížení dávek (prevalence 10%). Farmakogenetické vyšetření je provedeno před zahájením léčby (11).

Irinotekan a polymorfismus uridindifosfát glukuronosyltransferázy 1A1 (UGT1A1)

Jedná se o konjugacíni enzym v játrech, který se účastní konjugace řady lipofilních látek, aromatických kyselin, fenolů, řady léků aj., vč. bilirubinu s glukuronovou kyselinou. Řada nepříznivých vedlejších účinků souvisí s mutacemi genu UGT1A1. Pacienti reagují zejména nepříznivě na léčbu, pokud jsou homozygoti pro mutovanou alelu 7TA/7TA, ale nežádoucí účinky se mohou vyskytnout i u heterozygotů 6TA/7TA. Homozygotní genotyp pro variantní alelu bývá často diagnostikován na základě fenotypových projevů jako familiární hyperbilirubinémie s přibližně 12% frekvencí výskytu v naší populaci.

U těchto pacientů bylo popsáno vysoké riziko závažných toxických postižení (průjem, hematologická toxicita) při léčbě irinotekanem (12). UGT1A1 katalyzuje biotransformaci aktivního metabolitu tohoto léčiva SN-38 na neaktivní a netoxické glukuronidy, mutace vede k akumulaci aktivního metabolitu. Proto se před zahájením léčby doporučuje vyšetřit pacienta na přítomnost inserce TA v promotoru UGT1A1 genu (13).

Warfarin a polymorfismus CYP2C9 a VKORC1

Klinické využití warfarinu ovlivňují genetické varianty faktorů VII a IX, γ -karboxylázy a protrombinu a dále zevní faktory, např.: interakce s potravinami a léky. Zásadní význam má však polymorfismus genů CYP2C9 a VKORC1, které vedou k velkým rozdílům v biotransformaci warfarinu, a z toho plynoucí obtížné predikci iniciační dávky. Variantní alely těchto polymorfismů snižují celkovou clearance warfarinu. Alela CYP2C9*2 má 12% frekvenci výskytu, alela CYP2C9*3 má 8% frekvenci výskytu. Na základě nedávné metaanalýzy je doporučeno pacientům, kteří jsou homozygoti pro variantní alelu pro oba polymorfismy, warfarin vůbec nepodávat a aplikovat alternativní terapii (14).

Opioidy a polymorfismus CYP2D6

Pro metabolisms řady opioidů má zásadní význam polymorfismus CYP2D6. Indikační omezení na základě genetické predispozice se týká kodeinu. Na metabolismu kodeinu se podílí CYP2D6 přeměnou na morfin, jehož množství může být u pacientů s fenotypem UM život ohrožující. Z tohoto důvodu je podání kodeinu kontraindikováno u všech pediatrických pacientů (0-18 let) a u všech kojících žen bez ohledu na fenotyp a dále pak je podání kontraindikováno u všech pacientů s fenotypem UM. Pro opioidy je dále významné nalezení jednonukleotidové-

ho polymorfizmu (SNP) A118G v genu kódujícím μ -receptor (OPRM1). Na základě tohoto objevu bylo provedeno několik klinických studií, jež ukázaly, že v naprosté většině případů nosiči alely G118 vyžadují vyšší dávky opioidů. Klinická hodnocení vedená za tímto účelem se zabývají zejména silnými opioidy, konkrétně morfinem, fentanylem, tramadolem, alfentanilem a remifentanylem (15).

Predikce účinnosti

Klopidogrel a polymorfismus CYP2C19

Klinicky nejdůležitější role tohoto enzymu je v metabolismu klopidogrelu. Varianty CYP2C19 (především nosiči alel *2 a *3) jsou zodpovědné za přeměnu klopidogrelu na bioaktivní metabolity a za nedostatečný antiagregační efekt se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních komplikací. Z klinických studií vyplývá, že až 25% osob bělošské populace má sníženou funkci CYP2C19 a 3% má úplný deficit aktivity tohoto enzymu. U těchto pacientů je potřeba zvolit alternativní terapii, neboť podávání klopidogrelu je neefektivní a pacienti jsou ohroženi rizikem nežádoucích kardiovaskulárních příhod. Naopak pacienti nesoucí jednu nebo dvě alely zvýšené aktivity CYP2C19*17 jsou ohroženi zvýšenou inhibicí agregace krevních destiček a vnitřním krvácením (16).

Tamoxifen a polymorfismus CYP2D6

Polymorfismus CYP2D6 může být spojen s různou klinickou odpovědí na tamoxifen. Pacientky s fenotypem PM mohou vykazovat sníženou odpověď na léčbu, neboť u těchto žen nedochází ke vzniku dostatečného množství aktivního metabolitu a tyto pacientky jsou ohroženy zvýšeným rizikem recidivy rakoviny prsu. Důsledky těchto nálezů pro léčbu pacientek s fenotypem PM nebyly však ještě plně objasněny (17).

Tab. 1. Přehled léčiv a odpovídajících farmakogenetických vyšetření

Léčivo	Gen
Abakavir	HLA-B*5701
Azathioprin	TPMT
6-merkaptopurin	
6-thioguanin	
Irinotekan	UGT1A1
Warfarin	CYP2C9, VKORC1
Opioidy	CYP2D6, OPRM1
Klopidogrel	CYP2C19
Tamoxifen	CYP2D6

CYP450 – cytochrom P450, HLA-B – hlavní histokompatibilní komplex třída I, B, OPRM1 – opioidní receptor μ 1, TPMT – thiopurin S – metyltransferáza, UGT1A1 – uridindifosfát glukuronosyltransferáza 1A1, VKORC1 – vitamin K epoxid reduktáza

Pro účinnost cílené terapie v onkologii se zvyšuje význam prediktivních biomarkerů. Intenzivní výzkum v oblasti klinické onkologie přinesl za poslední desetiletí celou řadu nových léčiv a prediktorů léčebné odpovědi, což umožnilo individualizovat protinádorovou terapii na základě genetické predispozice nádoru. Markery jako doména receptoru pro lidský epidermální růstový faktor (*HER2*), epidermální růstový faktor (*EGFR*), Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (*kaskáda RAS*), onkogen *BRAF* a anaplastická lymfomová kináza (*ALK*) mají prediktivní význam při terapii trastuzumabem, pertuzumabem, lapatinibem, cetuximabem, panitumumabem a dalšími léky při terapii karcinomu prsu, kolorektálního karcinomu, melanomu nebo nemalobuněčného karcinomu plic. Jsou v současné době nedílnou součástí rutinní diagnostiky, jejich testování má bezesporu zásadní vliv na volbu adekvátního terapeutického postupu a zkvalitnění života konkrétního pacienta (18). Význam počátečního screeningu aktivity dihydropyrimidinhydrogenázy (DPD) před léčbou 5-fluorouracilem je otevřenou otázkou budoucnosti (19).

Závěr

Význam farmakogenetiky v personalizované medicíně se neustále a velmi rychle zvyšuje, i když stále ještě existuje řada léků, u kterých není ještě význam genetické predispozice pacienta určen. U nemalého množství léků je již indikační omezení s ohledem na farmakogene-

tické vyšetření zahrnuto v SPC. Lze očekávat, že množství těchto léků se bude zvyšovat, obzvláště v onkologické terapii.

Práce vznikla za podpory projektu PRVOUK P25/LF1/2 a UNCE 204022.

Literatura

1. Crews KR, Cross SJ, McCormick JN, Baker DK, Molinelli AR, Mullins R, Relling MV, Hoffman JM. Development and implementation of a pharmacist-managed clinical pharmacogenetics service. *Am J Health Syst Pharm.* 2011; 68(2): 143–150.
2. Roses AD. Pharmacogenetics and drug development: the path to safer and more effective drugs. *Nature reviews.* 2004; 5: 645–656.
3. Šeda O, Šedová L. Farmakogenomika a nutrigenomika: komplexní interakce genů s prostředím. *Klin Farmako Farm.* 2005; 9: 116–120.
4. Ma Q, Lu AY. Pharmacogenetics, pharmacogenomics, and individualized medicine. *Pharmacol Rev.* 2011; 63(2): 437–459.
5. Bakhouch H, Slanař O. Pharmacogenetics in clinical practice. *Prague Med Rep.* 2012; 113(4): 251–261.
6. Rettie AE, Tai G. The pharmacogenomics of warfarin: closing in on personalized medicine. *Mol Interv.* 2006; 6(4): 223–227.
7. Slanař O. Farmakogenomika – současnost, budoucnost, perspektiva. *Klin Farmako Farm.* 2012; 26(3): 126–130.
8. Martin AM, Krueger R, Almeida CA, Nolan D, Phillips E, Mallal S. A sensitive and rapid alternative to HLA typing as a genetic screening test for abacavir hypersensitivity syndrome. *Pharmacogenet Genomics.* 2006; 16: 353–357.
9. Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med.* 2008; 358(6): 568–579.
10. Slanař O, Bortlik M, Buzkova H, et al. Polymorphisms of the TPMT gene in the Czech healthy population and patients with inflammatory bowel disease. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2008; 27(6): 835–838.
11. Slanař O, Chalupna P, Novotny A, et al. Fatal myelotoxicity after azathioprine treatment. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2008; 27(6): 661–665.

12. Stingl JC, Bartels H, Viviani R, Lehmann ML, Brockmüller J. Relevance of UDP-glucuronosyltransferase polymorphisms for drug dosing: A quantitative systematic review. *Pharmacol Ther.* 2014; 141(1): 92–116.

13. Cascorbi I. The promises of personalized medicine. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010; 66(8): 749–754.

14. Mega JL, Walker JR, Ruff CT, et al. Genetics and the clinical response to warfarin and edoxaban: findings from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet.* 2015; 385(9984): 2280–2287.

15. Tan E, Lim EC, Teo Y. Molecular Pain. *BioMed Central.* 2009; 5: 32–40.

16. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med.* 2009; 360(4): 354–362.

17. Argalácsová S, Slanař O, Vitek P, et al. Contribution of ABCB1 and CYP2D6 genotypes to the outcome of tamoxifen adjuvant treatment in premenopausal women with breast cancer. *Physiol Res.* 2015; 64(Suppl 4): 539–547.

18. Rodríguez-Antona C, Taron M. Pharmacogenomic biomarkers for personalized cancer treatment. *J Intern Med.* 2015; 277(2): 201–217.

19. Lunenburg CA, Henricks LM, Guchelaar HJ, et al. Prospective DPYD genotyping to reduce the risk of fluoropyrimidine-induced severe toxicity: Ready for prime time. *Eur J Cancer.* 2015; 54: 40–48.

Článek je převzatý z:

Prakt. lékař. 2016; 12(3): 102–104

MUDr. Olga Bartošová, Ph.D.

*Farmakologický ústav 1. LF UK a VFN
Albertov 4, 128 00 Praha 2
olga.matouskova@lf1.cuni.cz*
