

Farmakogenetyka

Autor: dr Artur Cieślewicz

Zakład Farmakologii Klinicznej

artcies@ump.edu.pl

Farmakogenetyka

- Nauka zajmująca się wpływem genów na odpowiedź organizmu na podawany lek

Wpływ zmienności genetycznej na efekt farmakologiczny

- Farmakokinetyka
 - Wchłanianie: polimorfizm genów kodujących **transportery** leków (np. ABCB1 -> glikoproteinaP)
 - Metabolizm: polimorfizm genów kodujących enzymy **metabolizujące** leki
- Farmakodynamika
 - Mechanizm: polimorfizm genów kodujących **receptory, kanały jonowe**

Zmienność farmakogenetyczna – wolny lub szybki metabolizm utleniania

- EM (extensive metabolizers) - ekstensywni, szybcy metabolizerzy (osoby dobrze, w znacznym stopniu utleniający)
- PM (poor metabolizers) – osoby wolno, słabo utleniający
- IM (intermediate metabolizers) – osoby o pośrednim metabolizmie
- UM (ultrarapid metabolizers) – osoby ze zwielokrotnioną liczbą aktywnych genów

Wolny metabolizm (PM):

Lek:

- wzrost stężenia leku we krwi, przekraczający poziom, przy którym występują działania niepożądane

Prolek:

- w normalnej dawce nie osiągnie stężenia terapeutycznego

Ultraszybki metabolizm (UM): szybkość utleniania znacznie większa niż EM

Lek:

- poziom leku we krwi nie osiąga stężenia terapeutycznego – brak działania leku

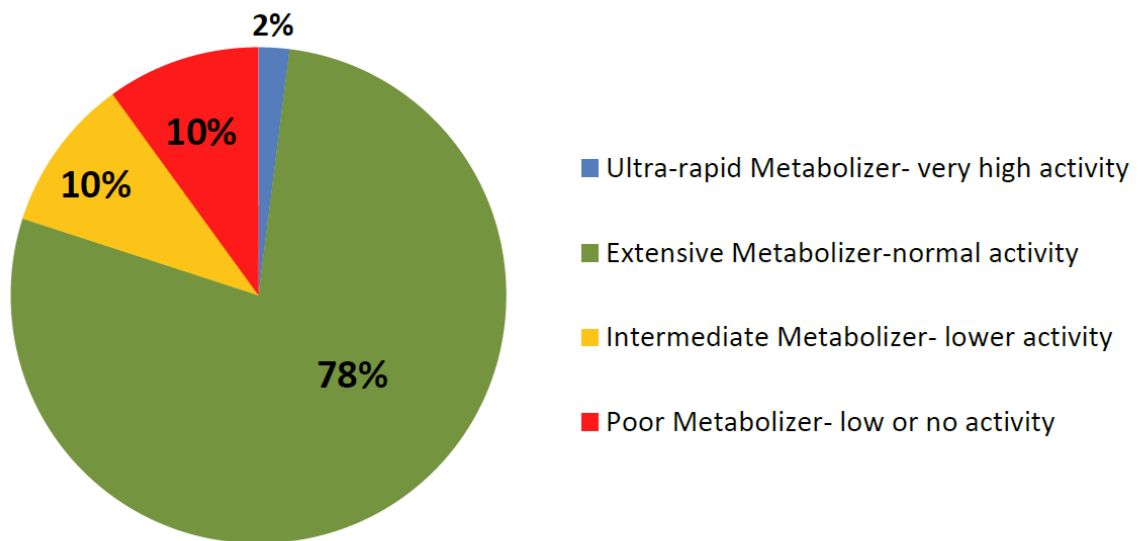
Prolek:

- w normalnej dawce przekroczy stężenie terapeutyczne

Genetyczna przyczyna fenotypów utleniania

- CYTOCHROM P-450 (CYP-450)
- końcowa oksydaza, która prowadzi do utleniania wielu leków
- Bardzo wiele badań skupiało się na CYP2D6
 - >100 wariantów allelicznych
 - Metabolizm ~25% wszystkich leków

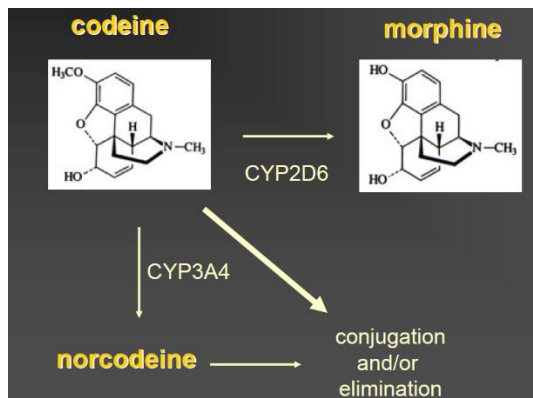
Polimorfizm CYP2D6



Imipramina, paroksetyna

- Metabolizowane przez CYP2D6
- Fenotyp PM = zwiększone ryzyko działań niepożądanych
- Fenotyp UM = brak efektu terapeutycznego

Kodeina



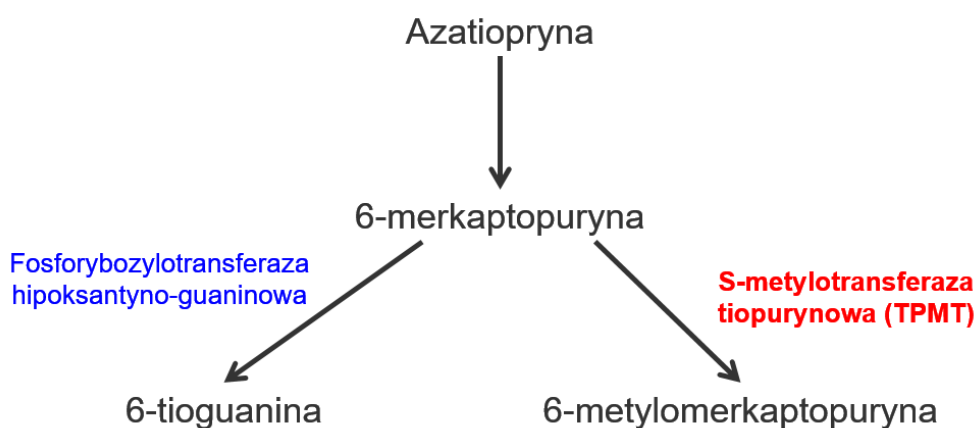
- Prolek → przekształcana do morfiny przez enzym CYP2D6

Warfaryna

- Farmakokinetyka – CYP2C9: *2, *3 = mniejszy efekt pierwszego przejścia przez wątrobę => mniejsza dawka skuteczna, dłuższy czas półtrwania
- Farmakodynamika: Warfaryna jest inhibitorem VKORC1
 - Polimorfizm 1639G/A
 - Allel A: obniżona ekspresja enzymu → mniejsza dawka leku skuteczna
 - Allel G: podwyższony poziom ekspresji

		CYP2C9					
VKORCI		*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
	GG	5-7 mg	5-7 mg	3-4 mg	3-4 mg	3-4 mg	0.5-2 mg
	AG	5-7 mg	3-4 mg	3-4 mg	3-4 mg	0.5-2 mg	0.5-2 mg
	AA	3-4 mg	3-4 mg	0.5-2 mg	0.5-2 mg	0.5-2 mg	0.5-2 mg

Azatiopryna



- Mutacje redukujące aktywność lub całkowicie wyłączone działanie **S-metylotransferazy tiopurynowej (TPMT)** w znaczący sposób zwiększają ryzyko wystąpienia działań niepożądanych
- testowanie genotypu **TPMT** w celu identyfikacji pacjentów, narażonych na **toksyczność tiopuryny** podczas leczenia azatiopryną oraz merkaptopuryną (standard w USA)

Abakawir

- Abakawir – **inhibitor transkryptazy**, stosowany w terapii AIDS
- 4.3 % pacjentów leczonych abakavirem – nadwrażliwość
- kliniczny marker nadwrażliwości: allel **HLA-B*5701**

Hipertermia złośliwa

- Stan zagrożenia życia wywoływany u niektórych pacjentów m.in. przez leki służące do znieczulenia ogólnego

- Niezwykle szybki wzrost temperatury organizmu, znaczne nasilenie metabolizmu tlenowego mięśni
- Genetyczna przyczyna: mutacja receptora rianodynowego RYR1
 - Cecha autosomalna dominująca
 - Częstość występowania: 1/5000 przypadków znieczuleń
 - Nieprawidłowe niekontrolowane uwalnianie jonów wapnia z retikulum; aktywne usuwanie Ca wymaga dużych ilości energii => wytwarzanie ciepła
- Dantrolen: hamuje wydostawanie się zmagazynowanych w siateczce śródplazmatycznej jonów wapnia
 - dożylnie, profilaktycznie przed zabiegiem 1 mg/kg, leczniczo 2,5 mg/kg masy ciała

5-fluorouracyl

- dehydrogenaza dihydropirymidyny (DPD)
- allel *2A → znacznie zmniejszona aktywność enzymu