

# Farmakogenetika

**Farmakogenetika** je obor, který vychází jak z farmakologie, tak z genetiky. Farmakogenetika sleduje dědičně podmíněnou variabilitu **odpovědi organismu závislou na užívání klinicky významných léků**. Podobným oborem je farmakogenomika, která se zabývá zkoumáním účinku léku na celý genom.

## Farmakogenetické interakce

Většina původních pozorování se týkala znaků u kterých bylo možné **sledovat radikální rozdíly** (např. koncentrace léčiva v krvi nebo odpad metabolitů v moči). Takové rozdíly bylo možné pozorovat **změnami ve farmakokinetice** (působení organismu na dané léčivo).

Rozdíly v reakci organismů na léčiva byly způsobeny například **defektem v molekule** transportéru metabolizujícího enzymu nebo některého z dalších faktorů, které se podílejí na **absorpci a odbourávání léčiv**. Při rozdílné genetické výbavě dochází u odlišných osob k přílišné nebo nedostatečné koncentraci farmaka v organismu.

Pokud genetický polymorfismus zasahuje do **farmakodynamických** procesů nebo je závislý na interakci několika genů je situace obtížnější. Závisí na **stupni exprese genu**, která se u každého jedince liší a zároveň je velmi odlišná i v rámci různých **etnických skupin** nebo u osob **různého věku**.

*Například lék BiDil je možné předepsat při kardiologických obtížích pouze Afro-američanům, u bělochů neúčinkují. Další z příkladů je antidepresivum paroxetin, které lze předepsat pouze osobám starším 18 let, mladším osobám může vyvolat sebepoškozující až suicidální jednání.*

## Klasické případy farmakologických interakcí

K ustavení farmakogenetiky jako samostatného oboru došlo v padesátých letech 20. století, kdy byly popsány tři **klasické farmakologické interakce**.

**Hemolytická anémie** po podání antimalarika **primachinu**. V průběhu 2. světové války byl tento fenomén pozorován především u afroamerických vojáků bojujících v jihovýchodní Asii. Podkladem byl deficit glukóza-6-fosfát-dehydrogenasy (XR dědičnost). **Dlouhodobá zástava dechu při anestezii** způsobená pomalým odbouráváním myorelaxans **sukcynylcholinu** (suxamethonium) pomocí butyrylcholinesterasy. **Periferní neuropatie** v důsledku pomalé acetylace antituberkulotika **isoniazidu** (INH) recesivními homozygoty v genu pro N-acetyltransferasu. Teprve v devadesátých letech 20. století byly objasněny kauzální mutace genu N-acetyltransferázy 2 (NAT2). Recesivní homozygoti (50% populace) jsou pomalými inaktivátory INH.

## Metody farmakogenomiky

Cílem farmagenomiky je vývoj individualizovaných léčebných postupů a identifikace **nejvhodnějšího typu a dávkování léčiv** pro konkrétního pacienta.


### Asociační studie

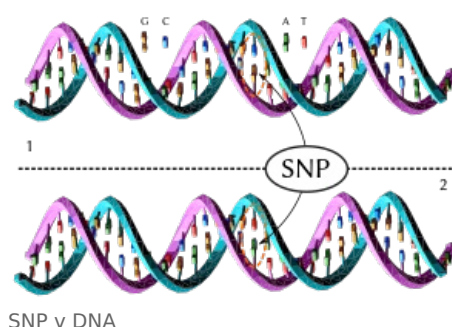
Poměrně vhodnou metodou je použití asociačních studií. Ty se zabývají asociací **mezi fenotypem a genotypem**. Např. metoda *case-control*, která porovnává frekvenci polymorfismů mezi skupinou **u kterých se objevil vedlejší účinek** a skupinou **kontrolní** (u které se neobjevil) po podání stejného léčiva. Nevýhody této metody je především potřeba, aby zkoumané skupiny si byly co nejvíce podobné, kromě pozorovaného znaku (zastoupení mužů a žen, etnická skupina, věk atd.).

 *Podrobnější informace naleznete na stránce Asociační studie.*

### Polymorfismus SNP

Ze všech polymorfismů u člověka asi 90 %<sup>[1]</sup> z nich tvoří **SNP**. Ty se nejčastěji shlukují do **haplotypů**. Chromozomy jsou složeny z krátkých segmentů, které v rámci evoluce prodělaly minimální počet [Crossing-over, jeho mechanismus a význam rekombinačních změn]]. Z toho důvodu začalo haplotypové mapování lidského genomu (*projekt HapMap* [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/news/NCBI\\_retiring\\_HapMap/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/news/NCBI_retiring_HapMap/)). Pokud se podaří zmapovat všechny haplotypy, bude možné zjistit ty **rizikové pro konkrétní lék**. Dnes lze mapování SNP provádět pomocí **SNP čipů**.

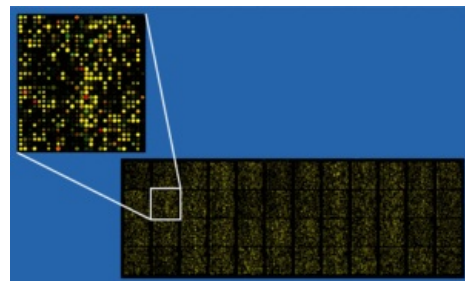
 *Podrobnější informace naleznete na stránce Polymorfismus nukleových kyselin.*



### Amplichip

Nástroj umožňující **současné testování desítek tisíc genů v jediném vzorku**. Na čipu o velikosti 1,5 x 1,5 cm jsou umístěny krátké úseky jednořetězcové DNA o známé sekvenci nukleotidů. Na základě komplementarity se na ně váže fluorescenčně značená DNA z analyzovaného vzorku. Výsledky jsou hodnoceny počítačově. Nevýhodou této metody je její vysoká cena.

 *Podrobnější informace naleznete na stránce DNA čipy.*



Dvoukanálový DNA čip

## Komplikující faktor

Při zkoumání genetické složky hraje významnou roli i **faktor prostředí**, který komplikuje farmakogenetická vyšetření. Další faktory jsou původem genetického, mezi které řadíme např. **neúplnou penetranci**, **fenokopie** a **genetickou heterogenitu**.

## Příklady polymorfismů metabolismu léků

### Metabolismus léků

- aplikace – absorpce – distribuce tkáním – vyloučení
- dojde buď k **odbourání játry** nebo k přenosu k **cílovým buňkám**
- v cílových buňkách má lék **léčebný efekt**, následuje odbourání a vyloučení

**Rychlost metabolismu** ovlivňují enzymy – genetická výbava.

Jako znak sledujeme **hladinu léku** v krvi po podání standardní dávky. **Rozložení hodnot koncentrací je:**

- **kontinuální**

unimodální (Gaussova) křivka

polygenní dědičnost

- **diskontinuální**

bi nebo trimodální křivka

monogenní dědičnost

Dále sledujeme **pokles hladiny v čase** - projevují se **individuální rozdíly** v reakci na léky, včetně vedlejších účinků. Dávka se počítá na **plochu těla**.

### Akatalasie

- chybění aktivity enzymu katalasy (recesivně dominantní dědičnost)

### Rychlí/pomalí inaktivátoři Isoniazidu

- lék na TBC, v populaci 50/50
- **recesivní homozygoti** pro enzym N-acetyltransferasy s nižší aktivitou mají při léčbě časté vedlejší příznaky (polyneuritis, kožní vyrážky)
- Isoniazid (INH) se vstřebává ze **zažívacího traktu**
- u rychlých inaktivátorů klesá hladina INH v krvi rychle, u pomalých zůstává koncentrace INH vysoká po **delší dobu**

## Dědičné choroby s odlišnou reakcí na léky

### Deficience glukoso-6-fosfátdehydrogenasy (G6PD)

- dědí se recesivně X-vázaně
- výrazná novorozenecká žloutenka + hemolytická krize po podání farmak – antimalarik, sulfonamidů, acylpyrinu

### dna (arthritis uratica)

- porucha metabolismu purinů
- krystaly kyseliny močové se ukládají do kloubů
- otoky kloubů
- **dominantně dědičná choroba**, jejíž manifestace je ovlivňována dietou
- **heterogenně** podmíněné onemocnění
- po podání diuretik – chlorothiazidu – dojde ke zvýšení hladiny kyseliny močové a zhoršení obtíží

**Alkohol = sociálně tolerovaná droga**

- **ADH** (alkoholdehydrogenasa) - přeměna na acetaldehyd
- **AcAIDH** (acetaldehyddehydrogenasa) – odbourávání acetaldehydu
- **disposice k alkoholismu** podmíněny i geneticky
- **lidská ADH** = dimer z různých kombinací 3 různých polypeptidů kódovaných 3 lokusy
  - **ADH1**: exprimován od fetálního období
  - **ADH2**: v dospělosti
  - **ADH3**

## Odkazy

### Externí odkazy

- Farmakogenetika (Aktuální genetika) (<http://biol.lf1.cuni.cz/ucebnice/farmakogenetika.htm>)
- Farmakogenetika (česká wikipedie)
- Pharmacogenetics (anglická wikipedie)
- E-Learning – přednáška: farmakogenetika, nutrigenetika (<https://el.lf1.cuni.cz/admin/content/sco/info?sco-id=1926549&tab-id=9>)

### Použitá literatura

- GROSSMAN, I a DB GOLDSTEIN. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. In Willard, Ginsburg. *Genomic and Personalized Medicine*. 1. vydání. 2008. s. 321-334.
- KOHOUTOVÁ, Milada. *Lékařská biologie a genetika (II. díl)*. 1. vydání. Praha : Nakladatelství Karolinum, 2013. 202 s. ISBN 978-80-246-1873-9.

### Reference

1. KOHOUTOVÁ, Milada. *Lékařská biologie a genetika (II. díl)*. 1. vydání. Praha : Nakladatelství Karolinum, 2013. 202 s. ISBN 978-80-246-1873-9.