

ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ

Практичне заняття № 6



Тема: Фармакогенетика

Мета: обговорити питання успадкування захворювань та схильності до них у людини, вивчити класифікації спадкових захворювань

Питання для обговорення:

1. Фармакогенетика як наука
2. Генетичний контроль синтезу ферментів
3. Фармакогенетичні аспекти спадкових патологій

Завдання 1. Обговорити фармакогенетику та її завдання

Фармакогенетика – наука, що вивчає залежність реакцій організму на лікувальні засоби від спадкових чинників, а також генетичні особливості пацієнта, що впливають на його фармакологічну реакцію.

Мета фармакогенетики - дослідження взаємозв'язку між генетичними варіаціями та відповіддю на ліки у конкретних пацієнтів. Головною метою фармакогенетики є забезпечення індивідуального підходу до лікування, з урахуванням генетичних особливостей кожного пацієнта.

Основні **завдання** фармакогенетики полягають в наступному:

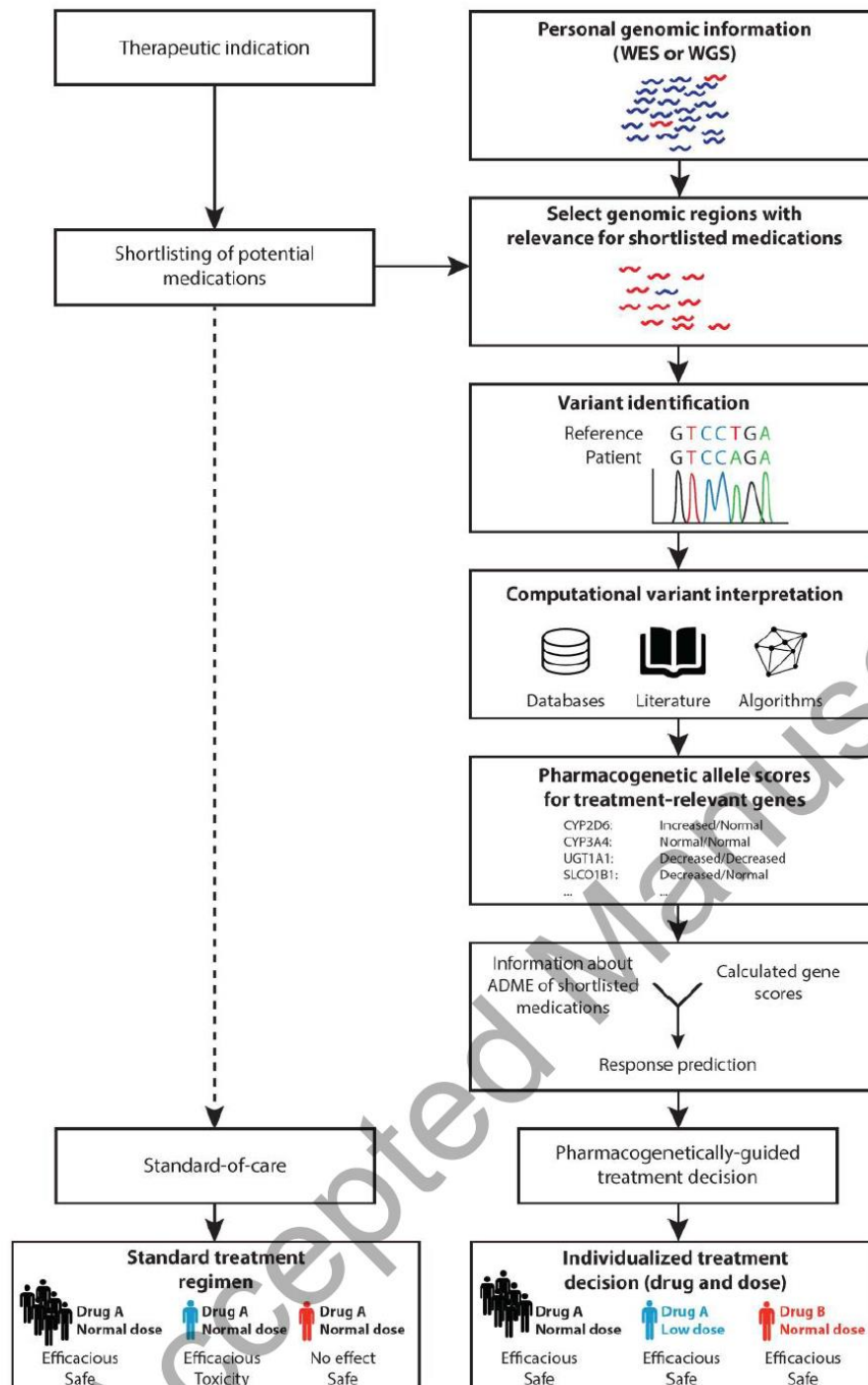
- ✓ виявлення генетичних маркерів, які впливають на ефективність та безпеку лікарських засобів;
- ✓ розробка тестів для визначення наявності таких генетичних маркерів у пацієнтів;
- ✓ встановлення зв'язку між наявністю генетичних маркерів та ефективністю та безпекою ліків;
- ✓ розробка індивідуальних рекомендацій щодо дозування та режиму прийому лікарських засобів на основі генетичних особливостей пацієнта;
- ✓ виявлення нових молекул, які можуть бути потенційними ліками, з урахуванням генетичних варіацій пацієнтів.

Фармакогенетика може допомогти зменшити негативний вплив лікарських засобів на здоров'я пацієнтів, покращити



ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ

ефективність та безпеку лікування, а також зменшити витрати на лікування за рахунок індивідуального підходу до призначення ліків. Однією з задач фармакогенетики є вивчення впливу генетичних варіацій у відповідях на ліки.



Малюнок 1: Інтеграція даних наступного покоління послідовного аналізу у прийняття рішень щодо лікування. Звичайне лікування включає клінічні, демографічні та інші індивідуальні дані пацієнта, але не використовує інформацію про

ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



генотип пацієнта (ліва колонка). На відміну від цього, фармакогенетично-орієнтоване лікування використовує генетичну інформацію для індивідуалізації лікарського засобу та дозування (права колонка). Для цього ідентифікується профіль варіантів, специфічних для кожного пацієнта, з даних цілковитого екзомного або геномного секвенування (WES та WGS, відповідно). Відомі варіанти інтерпретуються на основі наявних рекомендацій, тоді як рідкісні та нові варіації з невідомими функціональними наслідками оцінюються за допомогою кількісних обчислювальних алгоритмів передбачення, які спеціально навчені на фармакогенетичних даних. Як відомі, так і невідомі варіанти інтегруються в бали активності, які подальше перекладаються в індивідуальні прогнози ефективності лікарських засобів та їх схильності до викликання небажаних реакцій на ліки. На основі цієї інформації формуються індивідуальні прогнози ефективності лікарських засобів та їх схильності до викликання небажаних реакцій на ліки, що використовуються як директиви для прийняття клінічних рішень щодо призначення ліків.

Завдання 2. Приклади розв'язання задач з фармакогенетики

Задача 1: Дослідити вплив генетичних варіацій на ефективність та безпеку лікування антикоагулянтами у пацієнтів з фібриляцією передсердь.

Розв'язання: Фібриляція передсердь - це порушення ритму серця, яке може призводити до ризику тромбоемболічних ускладнень. Лікування фібриляції передсердь зазвичай включає в себе призначення антикоагулянтів, які зменшують ризик утворення тромбів. Однак, ефективність та безпека антикоагулянтів можуть відрізнятись у різних пацієнтів залежно від генетичних особливостей.

Для дослідження цієї проблеми можна провести аналіз генетичних варіацій, які можуть впливати на метаболізм та ефективність антикоагулянтів у пацієнтів. Наприклад, варіації гена CYP2C9 можуть впливати на метаболізм варфарину - одного з найпоширеніших антикоагулянтів, що використовуються для профілактики тромбоемболічних ускладнень. Варіації гена VKORC1 також можуть впливати на ефективність варфарину.

Після аналізу генетичних варіацій можна розробити індивідуальний підхід до призначення антикоагулянтів у пацієнтів з фібриляцією передсердь.

ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



Задача 2: У популяції частота генотипу CYP2C9 *1/*1 становить 55%, *1/*2 - 35%, а *2/*2 - 10%. Який відсоток населення може мати високий ризик геморагічних ускладнень при лікуванні варфарином?

Розв'язання: Для вирішення цієї задачі потрібно використати знання про взаємодію між варфарином та ферментом CYP2C9. Варфарин - це антикоагулянт, який часто використовується для профілактики тромбоемболічних ускладнень. Фермент CYP2C9 відповідає за метаболізм варфарину, тому його активність може впливати на ефективність лікування варфарином та ризик геморагічних ускладнень.

Генотип *1/*1 відповідає за нормальну активність ферменту CYP2C9, *1/*2 - за знижену активність, а *2/*2 - за дуже низьку активність. Люди з генотипами *1/*1 та *1/*2 можуть бути віднесені до групи з низьким ризиком геморагічних ускладнень, тоді як люди з генотипом *2/*2 можуть бути віднесені до групи з високим ризиком.

Тому, для обчислення відсотку населення з високим ризиком, необхідно визначити частоту генотипу *2/*2. Згідно з умовою задачі, ця частота становить 10%.

Отже, в популяції 10% населення можуть мати генотип *2/*2, що призводить до високого ризику геморагічних ускладнень при лікуванні варфарином.

Задача 3: Пацієнт з діабетом не відчуває покращення після призначення інсуліну. Генетичні тести виявили наявність варіанту гена, який впливає на метаболізм цього лікарського засобу. Які можливі наслідки та рішення у цій ситуації?

Розв'язання: Зважаючи на генетичні особливості пацієнта, його організм може бути менш ефективним у метаболізмі інсуліну. Це може призвести до нестачі інсуліну в організмі та погіршення стану хворого, а також розвитку інших ускладнень.

Для вирішення цієї проблеми можна використати результати генетичного тестування, щоб визначити, які гени відповідають за метаболізм інсуліну у конкретного пацієнта. Залежно від результатів тестування, можна призначити індивідуальну дозу інсуліну для пацієнта, щоб забезпечити йому оптимальну терапію. Також можна розглянути можливість використання альтернативних препаратів, які можуть бути більш ефективними для цього пацієнта, враховуючи його генетичні особливості. Крім того, може бути корисним провести регулярне моніторинг рівня цукру в крові пацієнта та його стану загалом, щоб вчасно коригувати дозу та препарати, які використовуються в терапії.

ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



Table 1: Selection of clinically relevant pharmacogenomic germline biomarkers.

Genetic variants	Selected population frequencies, (in %)	Enzyme function	Example drugs	Clinical outcome and significance	Implementation	Ref
Drug toxicity associations						
<i>CYP2B6*6</i>	37.5 (African)	Reduced	Efavirenz	Neurological symptoms, OR=48.1	Implementation not likely	204
<i>CYP2D6*1xN</i>	3.3 (African)	Increased	Codeine	Opioid overdose, Case study	Black box warning	205
<i>CYP2D6*2xN</i>	6 (African)	Increased				
<i>DPYD*2A</i>	2.4 (Finnish)	Reduced	Fluoropyrimidines (capecitabine, fluorouracil and tegafur)	Systemic toxicity including diarrhea, neutropenia, thrombocytopenia and cardiotoxicity, *2A: OR=15.2; HapB3: RR=1.59	Testing becoming increasingly implemented globally	206
<i>DPYD HapB3</i>	2.1 (European)	Reduced				207
<i>UGT1A1*28</i>	40.4 (African)	Reduced	Irinotecan	Myelosuppression and neutropenia, OR=9.3	Testing recommended	15
<i>TPMT*3A</i>	4.3 (Latino)	Reduced	Thiopurines	Myelosuppression, Heterozygote: OR=4.6; Homozygote: OR=18.6	Testing recommended	208
<i>TPMT*3C</i>	4.8 (African)	Reduced				
<i>SLCO1B1*5</i>	21.2 (Finnish)	Reduced	Simvastatin (80 mg/day)	Myopathy and rhabdomyolysis, Heterozygote: OR=4.5; Homozygote: OR=16.9	Prescription mostly limited to 40mg/daily.	16
Near <i>IRF6</i> , rs2205986	17 (Finnish)	-	Interferon-β	Liver injury, OR=8.3 (Mixed population)	Further validation required	28
<i>HLA-B*57:01</i>	9.3 (Sri Lanka), 2.7 (Australian)	-	Abacavir	Abacavir hypersensitivity syndrome, OR=960 (Australian cohort)	Testing required	209
<i>HLA-B*58:01</i>	8.8 (Mongolia), 7.8 (Chinese)	-	Allopurinol	Severe cutaneous adverse reactions, OR=580 (Chinese cohort)	Implementation promising for Asian countries and populations	33
<i>HLA-B*15:02</i>	7.3 (Chinese), 22% (Philippine)	-	Carbamazepine	Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, OR=2504 (Chinese cohort)	Testing required in Asian countries and populations	31
<i>HLA-A*31:01</i>	10.1 (Mexican), 2.3 (German)	-	Carbamazepine	Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, OR=57.6 (European cohort)	Testing recommended in some countries	210
<i>HLA-B*55:01</i>	1.4 (European), 3.8 (Ashkenazi Jewish)	-	Penicillin	Penicillin allergy, OR=1.3 (European)	Implementation not likely	34

ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



<i>HLA-DQA1*05</i>	20 (European)	-	Infliximab and adalimumab	Formation of antibodies that cause treatment resistance in patients with Crohn's disease, HR=1.9 (European)	Timely implementation not likely	35
Drug efficacy associations						
<i>CYP2C9*2</i>	12.6 (European)	Reduced	Warfarin	Reduced inactivation of warfarin, *2: $r^2=3.8\%$; *3: $r^2=8\%$ (Swedish)	Implementation not likely	211
<i>CYP2C9*3</i>	11.3 (South Asian), 5.6 (European)	Reduced				
<i>CYP2C19*2</i>	32.4 (South Asian), 30.8 (East Asian), 18.3 (European)	Reduced	Clopidogrel	Reduced bioactivation of the prodrug, $r^2=12\%$ (European)	Implemented in some sites	11
<i>CYP2C19*17</i>	23.1 (European), 20.9 (African), 1.5 (East Asian)	Increased	Triple proton pump inhibitor–clarithromycin–amoxicillin therapy	Increased inactivation to 5-hydroxyomeprazole in H. pylori eradication therapy, Eradication 72.7% in ultrarapid metabolizers and 97.8% in poor metabolizers (Japanese)	Implementation not likely	212
<i>CYP2D6*3</i>	4.1 (European)	Inactive	Codeine	Reduced effect from active metabolite (morphine), OR>7 (European)	Implementation not likely	213
<i>CYP2D6*4</i>	19.6 (European), 18.2 (Ashkenazi Jewish)	Inactive				
<i>CYP2D6*5</i>	6.5 (East Asian)	Inactive				
<i>VKORC1*2</i>	90 (East Asian)	Reduced	Warfarin	Reduced levels of vitamin K dihydroquinone, thus decrease the carboxylation of coagulation factors, $r^2=28.3\%$ (Swedish)	Implementation not likely, also due to increased prevalence of direct oral anticoagulants	211
<i>CFTR G551D</i>	2.5 (African), 2.1 (European)	Reduced	Ivacaftor	Improved lung function measured by forced expiratory volume in 1 second, Variant carriers receiving ivacaftor were 55% less likely to have a pulmonary exacerbation than receiving placebo (Mixed population)	Testing required	25

ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



Table 3: Overview of publically available resources and databases that provide information regarding the occurrence and clinical implication of pharmacogenomic variations.

Database	Purpose	Website
The Pharmacogenomics knowledgebase (PharmGKB)	Curated information about the role of genetic variation on drug response including pathways, very important pharmacogenes, variant annotations, clinical guideline annotation, drug label annotations, clinical annotations	https://www.pharmgkb.org/
The Drug Gene Interaction Database (DGIdb)	Website for gathering information on known drug-gene interactions and the druggable genome extracted from over 30 reliable sources	http://dgidb.com/
The side effect resource (SIDER 2)	Web resource that contains information on marketed medicines and their recorded adverse drug effects extracted from public documents and package inserts. The information includes 1430 drugs, 5868 side effects, 139756 drug-side effect pairs, and 39.9% pairs with frequency information.	http://sideeffects.embl.de/
Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins (STRING)	Database of known and predicted protein-protein interactions covering 24'584'628 proteins from 5090 organisms.	https://string-db.org/
Search tool for Interaction of Chemicals (STITCH)	Database of known and predicted interactions between chemicals and proteins covering 9'643'763 proteins from 2031 organisms.	http://stitch.embl.de/
Comparative Toxicogenomics Database (CTD)	Database that provides information about chemical-gene/protein interactions, chemical-disease and gene-disease relationships.	http://ctdbase.org/
Catalogue of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC)	A resource for somatic mutations in human cancer.	https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic
Genomics of Drug Sensitivity in Cancer	Website for identifying drug response data and genomic markers of sensitivity covering 518 compounds targeting 24 pathways.	https://www.cancerrxgene.org/
Promiscuous	Database for an exhaustive set of drugs annotated with drug-protein and protein-protein relationships compiled from public resources via text and data mining including manual curation.	http://bioinformatics.charite.de/promiscuous
Pharmacogene Variation Consortium (PharmVar)	Catalogue of genetic variations impacting drug metabolism, disposition and response.	https://www.pharmvar.org/
The Transporter Classification Database (TCDB)	A database that provides information about transport proteins from organisms of all types	http://www.tcdb.org/
Pharmacogenetics of Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion genes	A list of drug metabolizing (ADME) genetic biomarkers that are useful in drug development	http://pharmaadme.org/joomla/

ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



Завдання 3. Ситуативні задачі з фармакогенетики для самостійного вирішення

Задача 1. Пацієнт з депресією не відчуває покращення після призначення антидепресанту. Його генетичні тести показали наявність варіанту гена, який відповідає за метаболізм цього лікарського засобу. Які можливі наслідки та рішення у цій ситуації?

Задача 2. Жінка, яка приймає протизапальний засіб, почала відчувати неприємні побічні ефекти. Її генетичні тести виявили наявність варіанту гена, який відповідає за обробку цього лікарського засобу в організмі. Які можливі наслідки та рішення у цій ситуації?

Задача 3. Лікар хоче призначити антикоагулянт пацієнту, який має історію тромбозів. Генетичні тести показали наявність варіанту гена, який впливає на реакцію на цей лікарський засіб. Які можливі наслідки та рішення у цій ситуації?

Задача 4. Пацієнт з артеріальною гіпертензією має підвищену рівень побічних ефектів після призначення антигіпертензивного засобу. Генетичні тести показали наявність варіанту гена, який впливає на метаболізм цього лікарського засобу. Які можливі наслідки та рішення у цій ситуації?

Зробити висновки та записати їх до зошиту.

Питання для самоперевірки:

1. Які основні завдання фармакогенетики?
2. Які особливості успадкування враховують при вирішенні задач з фармакогенетики?
3. Які основні шляхи вирішення ситуативних задач з фармакогенетики?
4. Які фахівці потребують знань з фармакогенетики?
5. Яких захворювань стосується царина інтересу фармакогенетики?
6. Яку діагностику застосовують для вирішення ситуативних задач?