Farmakogenomika

Szalai Csaba

Genetikai Sejt és Immunbiológiai Intézet, Semmelweis Egyetem
Heim Pál Gyermekkórház

Absztrakt
A farmakogenomikának, vagy farmakogenetikának két fő célja van. Az egyik, hogy genetikai, genomikai módszerekkel új gyógyszercélpontokat kutasson, a másik annak vizsgálata, hogy az emberek közötti genetikai különbségek hogyan befolyásolják a gyógyszerek hatását és mellékhatásait. Ebben a közleményben főleg a második cél kerül részletesebb bemutatásra. Bár a farmakogenomika még csak napjainkban kezd beszivárogni a rutin vizsgálatokba, nagyon valószínű, hogy az új genomikai és bioinformatikai eredmények, illetve a biobankok növekvő száma felgyorsítják a farmakogenomikai eredmények hasznosítását is, gyarapodni fognak a klinikumban is használható tesztek, és egyre közelebb kerülünk a precíziós orvoslás megvalósulásához.

Kulcsszavak: Precíziós orvoslás, genetika, genomika, gyógyszer mellékhatások, CYP géncsalád, farmakokinetika, farmakodinamika, warfarin, clopidogrel, onkológia.

Abstract
The pharmacogenomics and pharmacogenetics have two goals. One of them is to search for novel drug targets by genetic and genomic methods. The other is to study, how the genetic variations influence the effects and adverse drug reactions of the drugs. In this paper the second goal is presented in more details. Although presently there are relatively few examples of the usage of pharmacogenomics in the routine medical praxis, it is very probable that the novel genomic and bioinformatic results and the increasing number of biobanks will accelerate the utilization of the pharmacogenomic results and there will be more and more pharmacogenomic tests available in the clinical praxis and the precision medicine expands in many areas of health care in the future.

Key words
Genetics, genomics, adverse drug reaction, CYP gene family, pharmacokinetics, pharmacodynamics, precision medicine, warfarin, clopidogrel, oncology.

Farmakogenomika céljai

Gyógyszerfejlesztés

A farmakogenomikának két fő feladata van. Az egyik, hogy DNS/RNS szintű vizsgálatokkal új hatóanyagokat és **gyógyszercélpontokat keressen**. Ennek óriási jelentősége van, hiszen a jelenleg forgalomban levő összes gyógyszernek kb. 400 célfehérjéje van, szemben a humán genomban a 20-22.000 gén által kódolt fehérjével. Becslések szerint a fehérjék különböző módosult variánsainak összmennyisége eléri a 2 milliót, de gyógyszercélpontoknak tekinthetők az eddig ilyen szempontból figyelmen kívül hagyott, fehérjét nem kódoló nukleotid szekvenciák (szabályozó régiók, fehérjére át nem íródó RNS szekvenciák, pszeudogének stb.), melyek becsült mennyisége meghaladja a fehérjéket kódoló génekét. Még ha ezeknek a molekuláknak, genomrégióknak csak a töredéke is valódi terápiás célpont, akkor is nyilvánvaló az óriási kihasználatlan lehetőség.

Ezzel szemben, a gyógyszerfejlesztés jelenleg válságát éli. 1998 és 2002 között évente átlagosan 68 új gyógyszert engedélyezett az amerikai FDA (az új gyógyszerek engedélyezésével foglalkozó hatóság az USA-ban), ami 2003-ra 2/3-val csökkent, 2004-ben pedig csak 22 új gyógyszert engedélyeztek, amelyek közül egyet (Tysabri) már biztonsági okok miatt vissza is vontak. 2007-ben volt a mélypont, amikor 18 új gyógyszert engedélyeztek; 2008-ban 24-et, 2009-ben 25-öt és 2010-ben 21-et (5,6). 2011-ben egy ki fellendülés látszik. Ebben az évben 30 új gyógyszert engedélyezett az FDA (http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/default.htm). Molekuláris genetikai, de főleg genomikai módszerekkel az új gyógyszercélpontok azonosítása rendkívül felgyorsítható, és a gyógyszerfejlesztés ára is csökkenthető. Például, megfelelő automatizálással naponta több millió genetikai variáció vizsgálható, és ha egy variáns kapcsolatba hozható egy betegséggel, vagy a betegség valamilyen tünetével, az azt jelenti, hogy a genomban a közelben olyan szekvencia található, amelyik valamilyen módon szerepet játszik a betegségben és így maga a szekvencia, a kódolt fehérje, vagy a befolyásolt anyagcsereút potenciális gyógyszercélpontnak tekinthető. Másrészt, mivel a genomikai módszerek egy részéhez nem kell prekoncepció (azaz nem kell ismerni a betegség patomechanizmusát), olyan új anyagcsereutakat is felfedezhetünk, amelyeket előtte nem ismertünk. Sajnos, ennek az eredménye csak jó néhány év, vagy inkább évtized múlva fog jelentkezni, hiszen a gyógyszercélpont azonosításától, az engedélyezett gyógyszerig nagyjából ennyi idő szükséges.

Gyógyszermellékhatások

A farmakogenomikának a másik ága azzal foglalkozik, hogy az emberek közötti genetikai különbségek hogyan befolyásolják a **kezelésekre**, **gyógyszerekre adott választ**. Általában amikor farmakogenomikáról, vagy farmakogenetikáról beszélünk, akkor ez utóbbira gondolunk és ebben a cikkben ezzel fogunk részletesebben foglalkozni.

Ezeknek a vizsgálatoknak, legalább olyan nagy jelentőségük van, mint az új gyógyszercélpontok keresésének. Egyrészt az emberek közötti genetikai különbségek miatt egyes gyógyszerek bizonyos emberekben hatástalanok. Így például a vérnyomás kezelésére használt β-blokkolók az emberek 30%-ában, míg az antidepresszánsok a kezeltek 50%-ában hatástalanok. Az asztma terápiájában is hasonló a helyzet. Becslések szerint az asztmások kétharmadánál nem kontrollálják teljesen a betegséget. Kortikoszteroid inhalációval a kezeltek egyharmadánál nem érnek el a légúti funkciókban, vagy a légúti reaktivitásban objektív javulást. A leukotrién antagonistákkal való kezelés statisztikája még rosszabb.

Ennél is nagyobb problémát jelent, hogy egyes embereknél bizonyos gyógyszerek súlyos mellékhatásokat okoznak. Statisztikai adatok alapján például az USA-ban évente több 100.000 ember hal meg a gyógyszerek mellékhatásai miatt, és Európában a kórházi beutalások 10%-áért felelősek a gyógyszerek nem kívánatos hatásai. Az asztmában például az orális kortikoszteroiddal kezeltek egyharmadában alakul ki osteoporosis, míg az 5-lipoxigenáz gátlókkal kezeltek 3-5%-ánál megemelkednek a májenzim értékek. Ritkán asztmásoknál, akik inhalációs kortikoszteroid kezelést kapnak cataracta és/vagy glaucoma alakulhat ki, sőt egy nagyon kis százalékuknál, akik nyújtott-hatású β-agonista kezelést kapnak, növekszik a mortalitás kockázata. Becslések szerint **a gyógyszerekre adott válaszokban mutatott egyének közötti különbségek 60-80%-áért a genetikai különbségek a felelősek.**

Bár egyre több farmakogenetikai információval rendelkezünk, ezek csak nehezen mennek át a gyakorlatba, még akkor is, ha az FDA által elfogadott információkról van szó. Egy retrospektív felmérésben, amelyben 53 ezer beteget, és 99 az FDA javaslatára farmakogenetikai információval ellátott gyógyszert vizsgáltak, kimutatták, hogy 300-600 súlyos mellékhatás lett volna elkerülhető, ha a javasolt farmakogenetikai tesztet elvégzik, és az eredménynek megfelelően járnak el.

A farmakogenomikának a fent említett két ága, a gyógyszerfejlesztés és a gyógyszerekre adott válaszok genetikai különbözőségének vizsgálata természetesen átfed egymással. Ha már egy kifejlesztett gyógyszer átjut a toxikusságot vizsgáló I-es fázisú vizsgálatokon, a hatékonyságát vizsgálják a II-es fázisban. Mivel az emelkedő fázisú klinikai vizsgálatok emelkedő költségekkel járnak, azokat a szereket, amelyek csak a betegek egy kis hányadánál hatásosak, általában túl kockázatosnak találják, hogy tovább vizsgálják. Ha a farmakogenomika be tudná azonosítani azokat, akiknél a gyógyszer hatásos, a következő klinikai vizsgálatok célzottan ezekre irányulhatna, így kisebbek és olcsóbbak lehetnek (1.A ábra). Vagy a már forgalomban levő gyógyszereknél is ki lehetne választani azt az alpopulációt, akiknél a kezelés hatásos lesz. Érdekes és tanulságos példa erre az az eset, amikor az FDA visszautasította egy szívelégtelenség kezelésére kialakított kombináció engedélyezését (BiDil, NitroMed), mert a klinikai vizsgálatok nem igazolták statisztikailag a szer hatásosságát egy általános (etnikailag kevert) populációban. Amikor azonban a gyógyszert 1050, önmagát afrikai-amerikainak definiáló betegen próbálták ki, a randomizált klinikai vizsgálat olyan markánsan pozitív eredményt hozott, hogy a vizsgálatot etikai okok miatt 2004 júliusában meg kellett szakítani, mivel a placebo csoportban sokkal magasabb volt a mortalitás aránya, összehasonlítva a BiDil-lel kezelt csoporttal. 2005-ben ez lett az első engedélyezett “rassz-specifikus” gyógyszer. Mivel a rassz megállapítása egyrészt szubjektív, másrészt etikailag is problémás, az lenne az optimális megoldás, ha be tudnánk azonosítani azt a genomikai konstellációt, amelynél a gyógyszer hatásos, és így a felírás előtt egy genetikai teszttel el lehetne dönteni, hogy kinél érdemes a gyógyszert alkalmazni.

Az utóbbi időben is számos példa volt arra, hogy egy, már engedélyezett gyógyszert kivontak a forgalomból, mivel egyeseknél súlyos, sokszor halálos mellékhatásokat okozott. Ezekért a melléhatásokért sokszor genetikai okok tehetők felelőssé. Ezek a visszavonások amellett, hogy a gyógyszergyáraknak okoznak sokszor több milliárd dolláros kárt, a betegek egy részét is megfoszthatják egy esetleg a forgalomban maradóknál jobb gyógyszertől. Ha a súlyos mellékhatásokért felelős genetikai variációkat sikerülne beazonosítani, egy genetikai teszttel ki lehetne azokat szűrni, akiknél az egyes gyógyszerek nem kívánt mellékhatásokat okoznak (1.B ábra). Egyes szakértők szerint a jövőben valóra válhatna az, a még kissé futurisztikusnak tűnő kép, hogy mindenkiről egy genetikai polimorfizmus adattár, vagy esetleg teljes genomszekvencia áll rendelkezésre, mondjuk a háziorvosnál, az beírja a komputerébe, hogy milyen hatású gyógyszert szeretne felírni az adott betegnek. Ezután, egy szoftver megadja, hogy melyik konkrét gyógyszer, vagy gyógyszerek a leghatásosabbak, vagy

lesz a legkevesebb, és legkevésbé veszélyes mellékhatásuk az adott genetikai mintázattal rendelkező betegnél.

Gyógyszermellékhatások genomikai háttere

A farmakogenomikai kutatás egy fő kérdése, hogy milyen mechanizmussal okozzák a genetikai variációk a terápiára adott válaszok ilyen mértékű különbözőségét? A genetikai variációk három fő mechanizmussal befolyásolhatják a gyógyszerek hatását:

(1) **Farmakokinetikus.** Genetikai variációk, melyek befolyásolják a gyógyszer metabolizmusát. Ide tartoznak a farmakonok felszívódásáért, lebontásáért, átalakításáért, transzportjáért, kiválasztásáért felelős enzimek, vagy egyéb fehérjék genetikai variációi.

(2) **Idiosyncrasiás**. Variációk, melyek olyan génekben vannak, melyek fehérjetermékeire hat a gyógyszer, bár ezek a fehérjék nem a terápiás útvonalon vannak. Feltételezések szerint ilyen mechanizmus okozza az olyan mellékhatásokat, mint például a glucocorticoidok esetében tapasztalt glaucoma, cataracta, vagy a csontritkulás mértéke. Eddig itt van a legkevesebb farmakogenetikai eredmény.

(3) **Farmakodinamikus**. Genetikai variációk, melyek a gyógyszerek célmolekulájában, vagy a hozzátartozó anyagcsereúton vannak.

Farmakogenomika a gyakorlatban

A farmakogenomika még csak mostanában kezd beszivárogni a rutin vizsgálatokba. Itt is igaz az, hogy a genomikai módszerek fejlődésével és az óriási, jó minőségű biobankok fejlesztésével csak az elmúlt években jött el annak a lehetősége, hogy a mindennapokban is használható farmakogenomikai eredményeket kapjunk. Az FDA honlapján megtalálhatók azoknak a gyógyszereknek a listája, amelyeknél olyan genetikai tesztek állnak rendelkezésre, amelyek validáltak, és amelyeknél a genetikai információk szerepelhetnek a gyógyszer-kísérőben (7).

2012. novemberében az oldalon található táblázatban 118 tétel volt látható, 2016 májusában 164. Ez azt mutatja, hogy egyre több ilyen gyógyszer van forgalomban, bár a növekedés üteme nem túl gyors. A legtöbb itt található tétel az onkológiai és pszichiátriai betegségeket érinti. A gének közül magasan a **legtöbbször a CYP géncsalád fordul elő**, az esetek több mint a felében valamilyen CYP gén variációi szerepelnek. Ez azt mutatja, hogy a farmakokinetikus mechanizmusok, azaz a gyógyszerek metabolizmusára vonatkozó kutatásokból származik a legtöbb hasznosítható eredmény. **A konkrét gének közül kiemelkedik a *CYP2D6*,** illetve a ***CYP2C19***. Ez azt jelenti, hogy ezek a gének nagyon sok gyógyszer metabolizmusában vesznek részt, és klinikailag is jelentős, gyakori polimorfizmusokkal rendelkeznek.

Meg kell még jegyezni, hogy egyes definíciókban az **új hatóanyagok felfedezésére irányuló kutatásokat farmakogenomikának**, míg a **genetikai variációk hatását** a gyógyszerek hatásosságára és a mellékhatásokra **farmakogenetikának** hívják. Azonban manapság, ahogy mi ebben a közleményben is, egyre inkább **szinonimaként** használják a két fogalmat.

Az alábbiakban néhány konkrét példát ismertetünk, ahol már a gyakorlatban is hasznosítható farmakogenomikai eredmények vannak.

Farmakokinetikát befolyásoló gének, génvariációk

Becslések szerint a piacon levő gyógyszerek 20%-ának hatását befolyásolja a gyógyszert lebontó enzim polimorfizmusa. Ha az enzim génjében olyan polimorfizmus van, amely fokozza az enzim aktivitását (**gyors metabolizmus**), akkor a gyógyszer túl gyorsan kiürül, és

nem éri el a hatásos szintet. Ellenkező hatású variációk esetén (**lassú metabolizmus)** gyógyszer felhalmozódhat, a megfelelő hatáshoz kisebb dózis is elég lehet, de fokozódhatnak a mellékhatások is.

Nézzünk néhány példát a gyógyszerek lebontását végző enzimek hibájára, és az ebből adódó problémákra.

A **succinylcholin** (suxamethonium chloride, suxamethonium) izomrelaxáns, a kolinészterázok bontják le. Használják például altatáskor kiegészítő izomrelaxánsként. Minden 2500. emberben a **butirilkolinészteráz (vagy pszeudokolinészteráz,** génje a ***BCHE***) mindkét génje mutált, és ezért a homozigóták nagyon lassan tudják lebontani a succinylcholint, ami miatt a szer hatására a betegeknél súlyos mellékhatások jelentkeznek: hosszú izombénulás, apnoe (átmeneti légzésmegállás).

A **mercaptopurine**-t pl. leukémiás, rákos gyermekek kezelésére használják. Lebontóenzimje a tiopurin metiltranszferáz (génje a ***TPMT***), melyben 3 SNP-t találtak. Bármelyik is van, az enzim lassabban működik, így a lebontás is lassabb. Mellékhatásként életveszélyes csontvelőkárosodást lehet megfigyelni.

A **multidrog rezisztencia-1 (MDR-1)** fehérje génje az ABC-transzporter családba tartozik, neve ***ABCB1***. A vesetubulusokban és a hepatocyták canalicularis membránjában levők a **drogok szervezetből való kiürítését végzik**. Az *ABCB1* gén C3435T polimorfizmusában a T allél a gén csökkent expresszióját okozza. Ezért a TT genotípusúakban pl. metotrexát kezelésnél akut limfoblasztos leukémiában (ALL) emelkedik a mellékhatások gyakorisága (3,4).

Ugyanebbe a géncsaládba tartozik az ***ABCC1***, mely a **MRP1** (*multidrug resistance-associated protein 1*) fehérjét kódolja és ami az antraciklinek egyik **legfontosabb kifelé irányuló transzportere** a szívben. Az antraciklinek a rák kemoterápia egyik leghatékonyabb szerei (pl. doxorubicin). Egyik legfontosabb mellékhatása a kardiotoxicitás, melynek hatása sokszor évtizedekkel a kezelés után jelentkezik. Az ABCC1 polimorfizmusai befolyásolják működését és az **antraciklinek korai és késői mellékhatásait** (8).

Az egyik legfontosabb gyógyszermetabolizáló enzimrendszer a **cytochrom P-450 (CYP)** család, mely a májban termelődik, összesen 57 gén tartozik ide, és fő hatása az idegen anyagok oxidálása. A géncsalád néhány tagja igen polimorf és becslések szerint a génekben található **variációk a súlyos gyógyszermellékhatások 80%-áért felelősek.**

Néhány ismertebb, polimorf CYP gén:

- ***CYP3A4, CYP3A5*:** a gyógyszerek 50%-nak a metabolizmusáért felelősek.
- ***CYP2D6*:** a gyógyszerek negyedének metabolizmusáért felelős.
- ***CYP2C9***: 5%-ért felelős.
- ***CYP2C19***: sok fontos gyógyszer metabolizmusáért felelős (pl. Clopidogrel, ld. később*)*.

Lássunk néhány jól ismert példát, ahol a CYP-ek polimorfizmusai komoly mellékhatásokat okozhatnak:

Warfarin: az egyik legszélesebb körben használt véralvadásgátló, tromboembólia megelőzésére. A terápia elkezdése a legnagyobb arányú mellékhatással, és sürgősségi ellátással társul. Az USA-ban évente több mint 2 millióan kezdenek warfarin terápiába, közülük 20 % az első 6 hónapon belül kórházi ellátást igényel. A farmakogenomikai teszt bevezetésével ez 30%-kal csökkenthető. A ***CYP2C9*** vad allél (CYP2C9C*1) homozigóták jól bontják a warfarint. A génnek van két gyakori allél variánsa. A CYP2C9*2 és CYP2C9*3, amelyek a gén 3-as, illetve 7 exonjában egy pontmutációt hordoznak, lassabban bontanak. Leglassabban a CYP2C9*3 homozigóták, akik 90%-kal lassabban metabolizálnak. A CYP2C9*2 homozigóták metabolizációs rátája kb. 60%-os a vad homozigótáknak. Az

európai eredetű populációban a 2-es allél hordozásának gyakorisága 8%, a 3-as allélé 6%. A lassú lebontóknál súlyos, életveszélyes vérzés alakulhat ki (9).
A **kodein**: fájdalom és köhögéscsillapító. A ***CYP2D6*** alakítja át hatékony morfinná. Az emberek 10%-ában van egy polimorfizmus, ami miatt nem alakul át, így hatástalan. Egy esettanulmányban beszámoltak egy újszülött haláláról, akinek az anyja kodeint szedett szoptatás alatt. Kiderült, hogy mind az anya, mind a gyermek a CYP2D6 olyan variánsával rendelkezett, ami a kodein ultra-gyors metabolizmusához, így gyors morfium képződéshez vezetett. Így az újszülöttben toxikus mértékben szaporodott fel a morfium (2).
A CYP gének polimorfizmusainak fontos befolyásoló szerepük van több, rákellenes, illetve pszichére ható gyógyszerek metabolizmusára. A CYP-eknek fontos szerepük van az atherosclerosis-sal kapcsolatos gyógyszerek metabolizmusára is, amelyeket külön, ott tárgyalunk.
A CYP polimorfizmusok jelentőségét a farmakoterápiában mutatja, hogy több cég is gyárt már **CYP SNP elemző chippet**, és néhány nyugati kórházban már elkezdték őket használni.

Farmakodinamikát befolyásoló gének, génvariációk

A warfarinhoz kapcsolódik farmakodinamikát befolyásoló polimorfizmus is (9). A warfarin célpontja a VKORC1 (vitamin K 2,3-epoxide reductase C1), amelyet gátol (2 ábra). A *VKORC1* gén (–1639G>A) variánsra heterozigóták 25%-kal, az AA homozigóták 50%-kal kevesebb warfarint igényelnek. Metaanalízis alapján az egyének közötti dózis különbségek 12%-áért a *CYP2C9*, 25%-áért a *VKORC1* gén polimorfizmusai a felelősek. Az FDA a két gén variációinak célzott tesztelését warfarin farmakogenetikai tesztként engedélyezte. A warfarin dózisát más gének polimorfizmusai is befolyásolják (pl. *CYP4F2* és *GGCX*), de itt az eredmények egyelőre limitáltak. Jelenleg nagy prospektív farmakogenomikai klinikai vizsgálatok vannak folyamatban a warfarin személyre szabott optimális dózisának beállításához. Mindenesetre az már most is látszik, hogy a warfarin dózisát több gén is befolyásolja, így ha a teljes (vagy közel teljes) farmakogenomikai hátteret azonosítják, akkor már döntéstámogató rendszer és szoftver segítsége szükséges az optimális dózis beállításához.

Farmakogenetika az onkológiában

Ahogy korábban is láthattuk az onkológiában található a legtöbb olyan gyógyszer, amelynél olyan genetikai tesztek állnak rendelkezésre, amelyek validáltak, és amelyeknél a genetikai információk szerepelhetnek a gyógyszer-kísérőben (7).
A krónikus mieloid leukémia (CML) legfontosabb oka, az ún. „driver mutáció”, a t(9;22)(q34;q11) transzlokáció, amely a **Philadelphia kromoszóma** kialakulásához vezet és létrejön a ***BCR-ABL1* gének fúziója**. A betegséget tirozin-kináz gátlókkal lehet kezelni (pl. imatinib, nilotinib, dasatinib). Azonban a fúziós gén **kináz doménjében számos mutáció fordulhat elő**, amelyek terápia rezisztenciát okozhatnak az egyes farmakonokkal szemben. A fúziós gén **szekvenálásával** kiválasztható az a tirozin-kináz gátló, amely a legoptimálisabb terápiás válaszhoz vezet. Pl. a viszonylag gyakori (a terápiarezisztens betegek 7%-a) T315I mutáció az összes fent említett szerre rezisztenciát okoz, azonban újabb generációs, vagy még vizsgálat alatt álló gátlókra a fúziós gén érzékenységet mutat (ponatinib, axitinib) (1). A terápia hatékonyságát a ***BCR-ABL1* fúziósgénekre kidolgozott kvantitatív PCR-rel követik.** A terápia megkezdése után 3 havonta vizsgálják a fúziósgén szintjének változását a beteg vérében. Amennyiben a fúziósgén szintje nem csökken megfelelő mértékben, terápiát kell váltani (1).
A **nem-kissejtes tüdőrák** kezelésében leggyakrabban az ***EGFR* és a *KRAS* mutációit** vizsgálják, majd ennek alapján írnak fel célzott daganatellenes készítményt a betegnek. Az EGFR tirozin-kináz gátlókkal igen jelentős eredmények érhetők el a tüdőrákos betegek egy részénél: ehhez arra van szükség, hogy a daganatsejtekben az EGFR-nek nevezett

növekedési faktor receptor hibás változata legyen jelen (ez az *EGFR*-mutáns betegcsoport) (http://molekularis-diagnosztika.hu/EGFR-mutacio).

A daganatkeltő mutáció azonban lehet egy adott **gén felsokszorozódása** is, mint például az emlő- és a gyomordaganatok esetében. A 17-es kromoszómán elhelyezkedő ***HER2* gén** felsokszorozódása többféle ráktípussal is kapcsolatba hozható. Ezek közé tartozik a mellrák, a gyomorrákok 20%-a, illetve a hasnyálmirigyrákok 25%-a és a vastagbélrákok 5%-a. A HER2-fehérje célzott gátlását törzskönyvezett formában ma kétféle ráktípus, a HER2-pozitív mellráknál és gyomorráknál alkalmazzák. A **HER2 gén tirozin-kináz részében** az EGFR-hez hasonló **pontmutációk is előfordulhatnak**. Ez jellemző az adenokarcinóma típusú tüdőrákok 4%-ára és a vastagbélrákok 3%-ára. A hibásan termelődő HER2-fehérje gátlására egy kismolekulájú tirozin-kináz-gátló tűnik alkalmasnak: ez a gyógyszer nemcsak az EGFR, hanem a HER2 tirozin-kináz enzimét is gátolja, és jelenleg harmadik fázisú klinikai vizsgálatban van nem-kissejtes tüdőrákban. A készítményt ezen kívül mell- és prosztataráknál, valamint fej-nyaki és agydaganatoknál (glióma) is vizsgálják (http://molekularis-diagnosztika.hu/HER2-mutacio).

Azonban nem csak a genetikai variációk adhatnak információt a személyre (pontosabban tumorra) szabott terápiáról. Mellrák esetén a tumor eltávolítása után a betegek egy részénél komoly mellékhatásokat okozó kemoterápiát is kell végezni. Azonban az alacsony kockázatú betegeknél erre nincs szükség. Az eddigi vizsgálatok azt mutatták, hogy a **tumoros szövet génexpressziós mintázata** hasznos információt nyújthat a betegek kockázati osztályba sorolásához. Például az FDA által engedélyezett **MammaPrint**, 70 gén expressziós mintázatát vizsgálja. Az összehasonlítások alapján ez a diagnosztikai módszer a korábbi prediktoroknál pontosabban megjósolja a 10 éves túlélést és a kemoterápia szükségességét (http://www.agendia.com/healthcare-professionals/breast-cancer/mammaprint/).

Clopidogrel

A gyógyszert atherosclerosisban trombus-képződés megelőzésre használják, gátolja a $P2Y_{12}$-t, ami egy ADP kemoreceptor. Évente a világon kb. 40 millióan szedik (13). A clopidogrel-t a szervezetnek át kell alakítani, hogy **biológiailag aktív metabolit képződjön**. Ezt a ***CYP2C19*** végzi, melynek funkció-vesztéses mutációjával rendelkezőkben gyakoribbak a kardiovaszkuláris komplikációk. A fehér populáció 3-4% homozigóta, 24%-a heterozigóta a gén inaktív változatára.

GWAS-t végeztek Amish populációban, amelyben egy SNP-t azonosítottak a *CYP2C19* génben, ami csökkent clopidogrel válasszal asszociált, és a gyógyszerválasz variációk 12%-áért volt felelős. A hagyományos faktorok (BMI, életkor, koleszterin szint) a variációk, csak >10%-áért voltak felelősek. Ezt később más vizsgálatokban is megerősítették, sőt egy 12 éves nyomonkövetéses vizsgálatban a *CYP2C19* státusz volt az egyetlen független kockázati tényező, amikor kardiovaszkuláris halált, nem-fatális MI-t, vagy koronária revaszkularizációt használtak végpontként. Egy másik vizsgálatban a *CYP2C19* mellett, még a gyógyszer felszívódásában szerepet játszó ***ABCB1*** gén két variáns alléljának hordozói mutattak emelkedett mellékhatás kockázatot.

A CYP2C19-nek van egy ultra-gyors metabolizmussal asszociáló funkció-nyeréses allél-variánsa (CYP2C19*17), melynek hordozói az átlagosnál jobban reagáltak a gyógyszerre.

Jelenleg az FDA azt ajánlja, hogy a clopidogrelre rosszul reagálóknál alternatív terápiát kell alkalmazni, és 2010 márciusában a gyógyszertájékoztatóba is bekerült a *CYP2C19* genotípusokkal kapcsolatos figyelmeztetés.

MODY

A diabetes egy külön csoportját képezi a MODY, **azaz Maturity onset diabetes of the young**. Ez egy **autoszomális dominánsan** öröklődő betegség, azaz a gyermekek 50%-os

valószínűséggel öröklik a hibás gént (és cukorbetegek lesznek) a szüleiktől. Fontos, hogy az eddig talált MODY gének mind az **inzulin szekréciót** befolyásolják. Becslések szerint az 1-es típusú cukorbetegek kb. 5%-ának, és a 2-es típusúak (T2DM) egy ismeretlen részének a valódi betegsége MODY.
A MODY-k genetikai diagnózisának, azaz a betegséget okozó mutáció azonosításának terápiás jelentősége van. Például a **MODY2** esetében, ha nem ismert a mutáció, azaz nem ismert, hogy az illetőnek **glükokináz mutáció** miatt magas a vércukorszintje, a betegnek tartott egyént különböző antidiabetikus szerekkel, sőt néha intramuszkuláris inzulinnal kezelik. Azonban kiderült, hogy a MODY2-sök enyhén emelkedett vércukorszintje, gyakorlatilag semmilyen nagyobb betegség kockázattal nem jár, így általában gyógyszeres terápiát sem igényelnek. A felesleges kezelésnek viszont számos mellékhatása is van, sőt betegségtudatot is ad, ami jelentősen ronthatja az életminőséget.
A ***HNF1A* és 4A mutációk (MODY3 és 1**) sokkal súlyosabb következményekkel járnak, és kezelést igényelnek. Viszont kiderült, hogy a betegség rendkívül jó reagál a szulfonilureára, amely évekig hatásos kezelés, míg a T2DM-ben gyakran használt metformin általában hatástalan (3. ábra). Ezekben az esetekben is többségében el lehet hagyni a pszichésen sokkal megterhelőbb és veszélyesebb inzulinkezelést is.

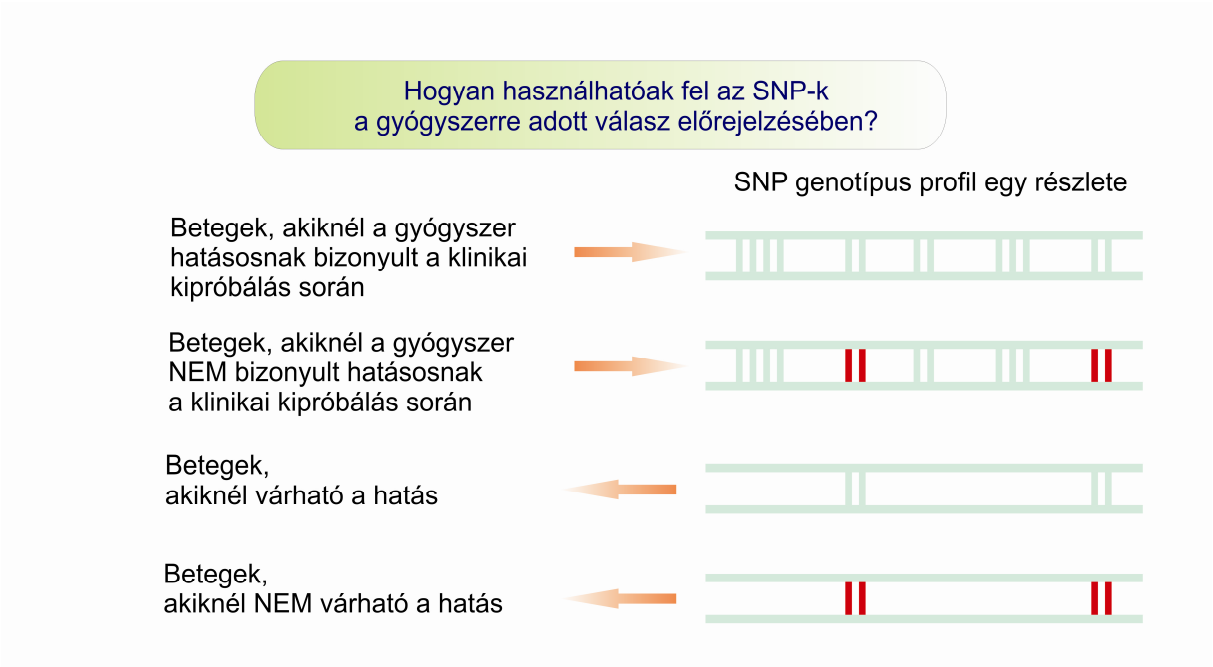
A farmakogenomika jövője

Ismert, hogy az egyes gyógyszerek hatását milyen sokrétű, sokszereplős kölcsönhatások befolyásolják. Ebből nyilvánvaló, hogy megjósolni, hogy a genom variációinak eredőjeként az egyén hogyan fog reagálni egy gyógyszerre, egyrészt genomikai, nagy áteresztő képességű módszerek szükségesek, másrészt az eredő megbecsléséhez hálózatelemzés, illetve rendszerbiológiai eszközök. A megbízható eredmények összegyűjtésében, illetve a rendszerbiológiai módszerek fejlesztésében még csak az elején vagyunk, így nem meglepő, hogy a gyógyszerek túlnyomó többségénél nem áll rendelkezésre megbízható farmakogenomikai teszt, illetve döntéstámogatás. Azonban napjainkban számos nagy nemzetközi konzorcium alakult, mely ezeknek a vizsgálatát tűzte ki célul, így várhatóan a jövőben, ebben a témában is nagy előrelépések várhatók.
Kérdés az, hogy meg fog-e valaha valósulni a személyreszabott terápia, vagy újabb nevén a precíziós orvoslás, amikor akár a háziorvos is, a beteg genomikai adatai, tünetei, és egy döntéstámogató rendszer segítségével el tudja dönteni, hogy milyen pl. vérnyomáscsökkentő a legoptimálisabb a beteg számára? Nyilvánvaló, egy ilyen rendszer kiépítése lenne a cél. Az, hogy ez meg fog-e valósulni, jelenleg kérdéses. A genomikai forradalom kezdetén, a 90-es években még azt jósolták, hogy néhány éven belül teljesülni fog ez a cél. Jelenleg azonban csak nagyon kevéssel léptünk előre. A klinikailag is használható eredmények száma rendkívül alacsony, és főleg az onkológiában állnak rendelkezésre. Igazából, csak az erős hatású mutációk használhatóak, a jóval gyakoribb gyenge hatású variációk, polimorfizmusok befolyása jelenleg klinikai szempontból értékelhetetlen. Mindenestre abban biztosak lehetünk, hogy a közelmúlt genomikai és bioinformatikai eredményei, illetve a biobankok növekvő száma felgyorsítják a farmakogenomikai eredményeket is, és gyarapodni fognak a klinikumban is használható tesztek, illetve a jelenleginél megbízhatóbb döntéstámogató rendszerek állnak majd rendelkezésre. Hogy ez mennyire formálja át a jövő orvoslását, azt jelenleg nem lehet megmondani.

Támogatás: NKFI K 112872

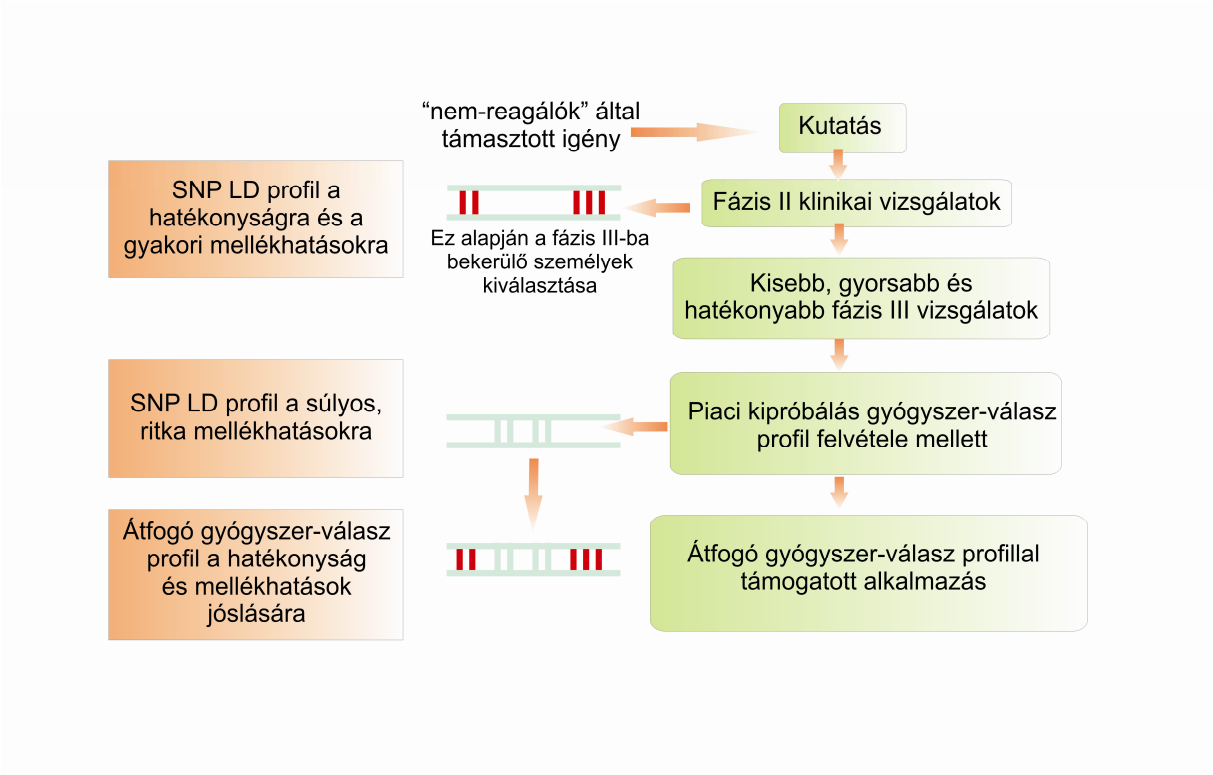
Irodalom

1. *Baccarani M, Deininger MW, Rosti G,* et al European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood. 122(6), 872-84, 2013.
2. *Gasche Y, Daali Y, Fathi M, et al.* Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism. N Engl J Med. 351(27), 2827-31, 2004.
3. *Erdelyi DJ, Kamory E, Zalka A, et al.* The role of ABC-transporter gene polymorphisms in chemotherapy induced immunosuppression, a retrospective study in childhood acute lymphoblastic leukaemia. Cell Immunol. 244(2), 121-4, 2006.
4. *Erdélyi DJ, Kámory E, Csókay B, et al.* Synergistic interaction of ABCB1 and ABCG2 polymorphisms predicts the prevalence of toxic encephalopathy during anticancer chemotherapy. Pharmacogenomics J. 8, 321-327, 2008.
5. http://www.fda.gov/
6. http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/Transparency/Basics/UCM247465.pdf
7. http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm.
8. *Semsei AF, Erdelyi DJ, Ungvari I,* et al. ABCC1 polymorphisms in anthracycline induced cardiotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. Cell Biol Int. 36, 79-86, 2012.
9. *Tan GM, Wu E, Lam YY, Yan BP*. Role of warfarin pharmacogenetic testing in clinical practice. Pharmacogenomics. 11(3), 439-48, 2010.



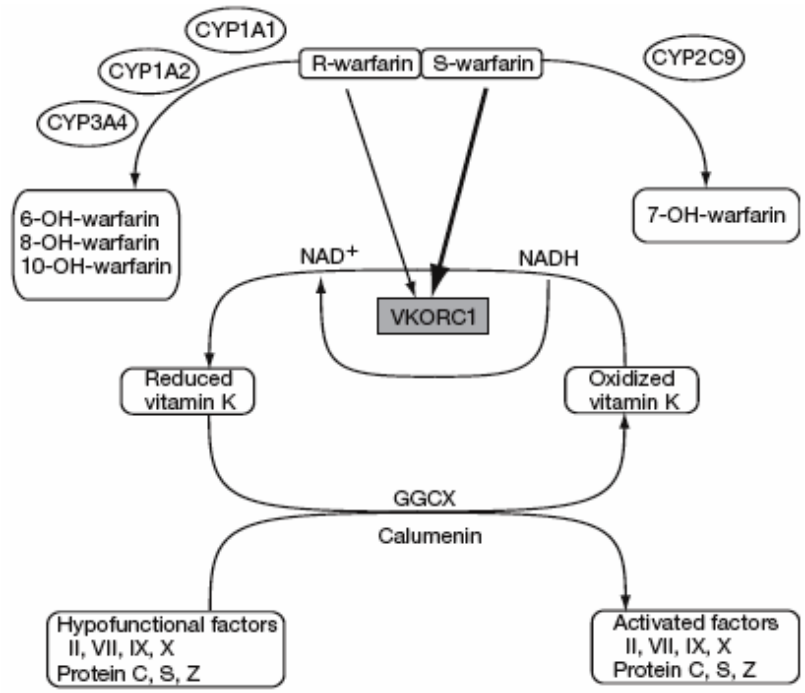
1A. ábra

Az új gyógyszer klinikai vizsgálatának II-es fázisában elvégzett átfogó genetikai vizsgálattal meg lehet határozni azt az SNP készletet, amely jelzi, hogy a gyógyszer kiben lehet hatásos. A későbbi fázisokban ennek az SNP készletnek a segítségével ki lehet választani azokat az embereket, akiket érdemes bevonni vizsgálatokban, amivel nagyfokú megtakarítás érhető el, és a gyógyszer hatásosságának sikerét is növeli.

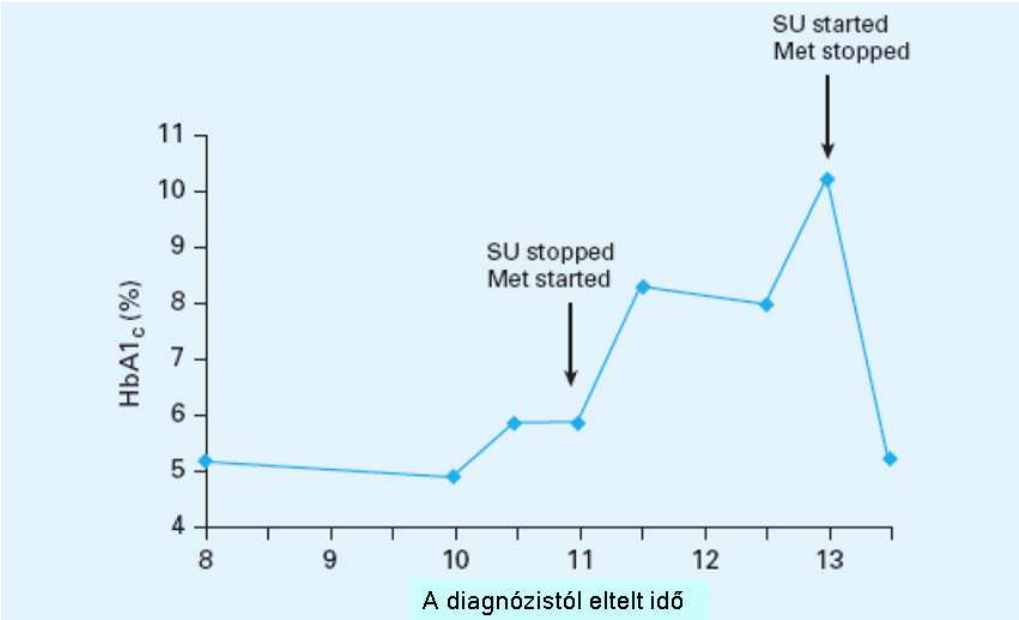


1B. ábra

A fázis III-IV-ben, amikor már tömegesen kezdik használni a gyógyszert, a ritka és súlyos mellékhatást mutató emberek teljes genom SNP szűrésével ki lehet választani a mellékhatással asszociáló SNP készletet. A hatásossággal és a mellékhatással asszociáló SNP-k genotipizálásával későbbiekben ki lehet azokat választani, akikre hatásos a gyógyszer és nem alakul ki bennük súlyos mellékhatást. Ezt az információt mellékelni lehet a gyógyszer-tájékoztatóhoz.



2. ábra
A warfarin farmakokinetikája és farmakodinamikája



3. ábra
A MODY1 és 3 nagyon jól reagál szulfonilureára. A T2DM-ben leggyakrabban alkalmazott metformin a betegség kezelésében nem hatásos. Az ábrán 2 éves metformin kezelés után megemelkedett HbA1c szint szulfonilurea hatására ismét normális szintre csökkent. HbA1c: glikolált hemoglobin, a cukorbetegség kezelésének legfontosabb laborparamétere.