Фармакогенетика & фармакогеномика

Фармакогенетика

- Изучает причины врожденных (генетических) различий индивидуальных реакций на лекарственные препараты.
- Роль генетических факторов в индивидуальной реакции организма человека на лекарственные препараты и неблагоприятные экологические воздействия впервые показана в 1958 (Фридрих Фогель, Германия, Арно Мотульски, США).
- Если **клиническая фармакология** изучает патологические реакции на лекарства (фактология, биохимия), то **фармакогенетика** – их генетические механизмы (природу наследственной обусловленности реакции).

Фармакогеномика

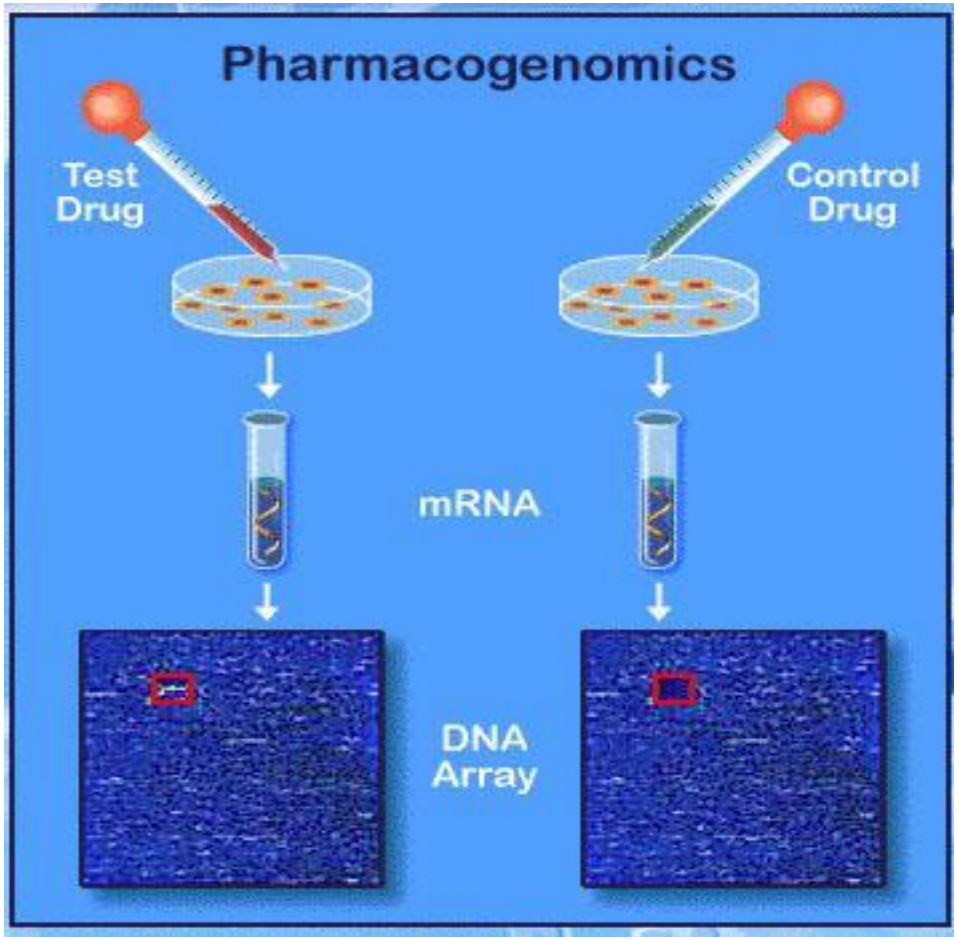
- – систематический геномный поиск генетических вариантов (генов и их аллелей), которые позволяют предсказать ответ индивида на лекарство, включая неблагоприятные эффекты.
- Подходы фармакогеномики: 1) анализ ассоциаций генетических маркеров с реакцией на лекарство (случай-контроль) в популяциях человека; 2) изучение экспрессии генов в ответ на лекарственный препарат (мыши, крысы) – биочипы.

Фармакогеномика

- исследование дифференциальной экспрессии генов для разработки новых и оптимизации действия существующих лекарственных препаратов

Применение:

- разработка новых лекарств
- поиск новых механизмов действия препарата
- проверка/подтверждение действия препарата
- выбор оптимального препарата для терапии болезни/больного исходя из профиля экспрессии генов



Термины «фармакогенетика» и «фармакогеномика» близки, но не являются синонимами

Особенность	Фармакогенетика	Фармакогеномика
Направленность	Различия между пациентами	Различия между препаратами
Область исследований	Изучение вариаций в нуклеотидных последовательностях генов, возможно влияющих на действие препарата	Исследования всего генома
Методы	Изучение влияния вариаций в генах на действие лекарства	Определение профиля экспрессии генов при действии лекарства
Соотношение между геномами и лекарствами	Одно лекарство и несколько геномов (пациентов)	Несколько препаратов и один геном
Проверка действия препарата	Исследование одного препарата *in vivo* на нескольких пациентах с наследственными вариантами одного гена	Исследование специфических действий разных соединений на экспрессию генов *in vivo* и *in vitro*
Применение в персонализированной медицине	Лечение, специфичное для данного пациента с данным заболеванием	Разработка новых лекарственных средств и отбор препаратов

Распределение по концентрации лекарства (типы ответа на лекарство)

- Судьба лекарства в организме: - всасывание, - распределение (органы, ткани, клетки), - взаимодействие с клеточными элементами, - метаболизм, -выведение.
- Все стадии кинетики препарата контролируются специфическими и неспецифическими ферментами (генами) – Полиморфизм как основа различий в ответе на лекарство.

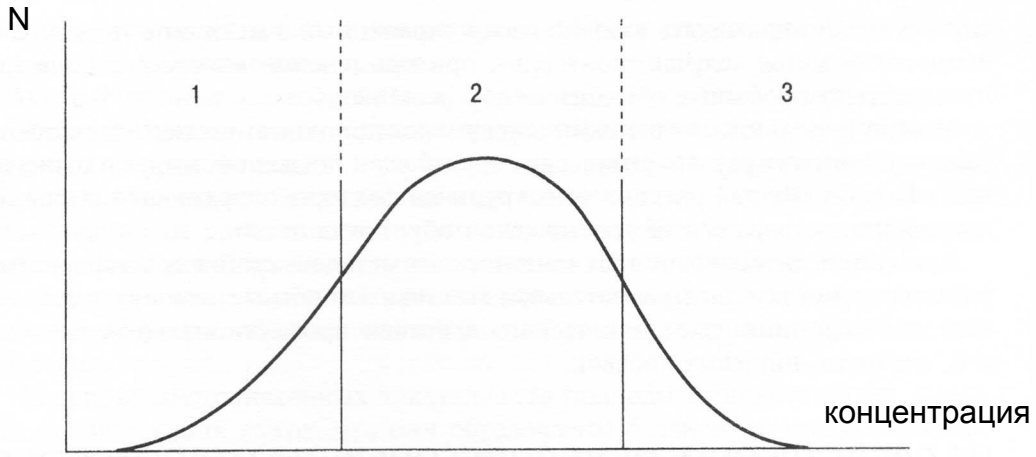


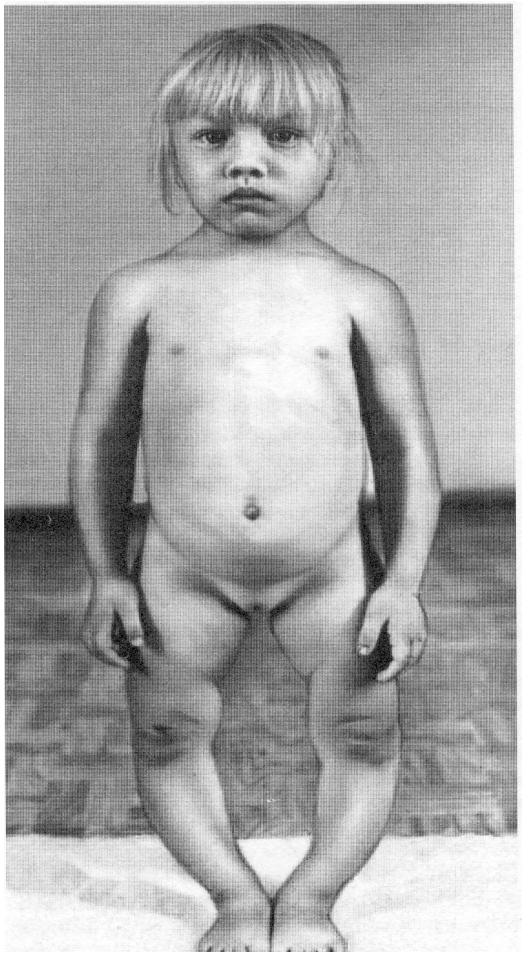
Рис. 7.2. Распределение индивидов по концентрации лекарства в плазме крови после введения стандартной дозы при полигенной детерминации. По оси абсцисс — условная концентрация вещества в плазме; по оси ординат — условное число лиц. 1 — отсутствие эффекта от лекарства; 2 — оптимальный эффект; 3 — токсический эффект.

Типы осложнений лекарственной терапии (патлогическая реакция на лекарства)

- **Толерантность** (отсутствие эффекта несмотря на увеличение дозы)
- **Повышенная чувствительность** (эффект передозировки при нормальной дозе) – токсический эффект
- **Парадоксальная** (нетипичная) реакция – неожиданные, исходя из механизма действия препарата, эффекты (осложнения)

Толерантность

- Витамин D - резистентный рахит (гипофосфатемия)
- Нет ответа на витамин D
- Причина – снижение реабсорбции фосфатов в канальцах почек



(из С.И.Козлова и др., 1996)

Токсический эффект (повышенная чувствительность)

- Изониазид при лечении туберкулеза
- Стандартная доза – выведение из организма в норме в теч. 2 часов
- Токсический эффект наблюдается (как при передозировке) - при медленом выведении (3 -10 часов)
- Механизм выведения изониазида – ацетилирование с помощью N-ацилтрансферазы
- Мутация NAT2 – медленные ацетиляторы.

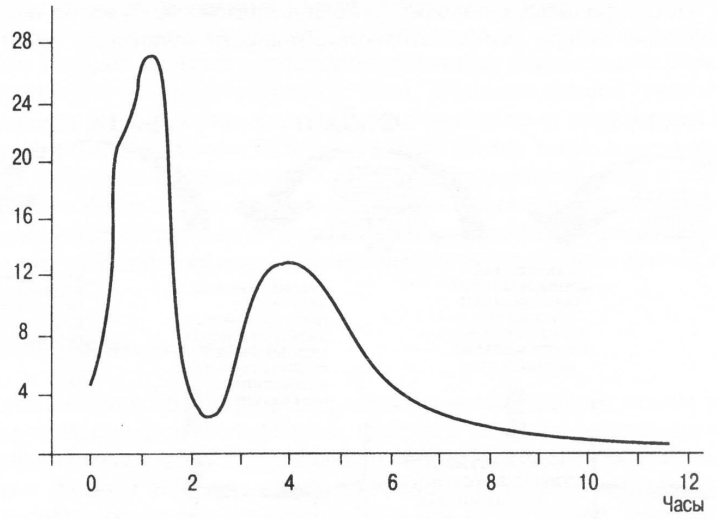


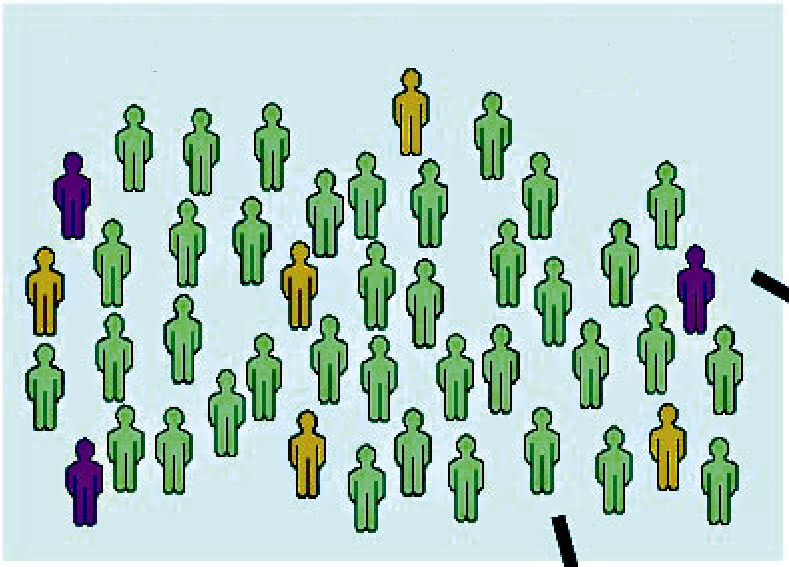
Рис. 7.3. Распределение индивидов по скорости ацетилирования изониазида. По оси абсцисс — время после введения; по оси ординат — число лиц.

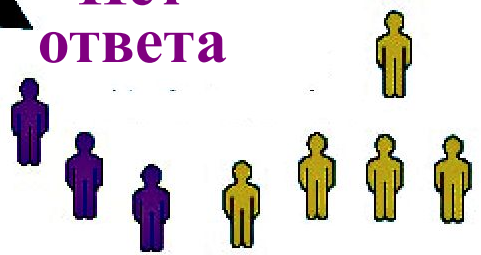
Парадоксальная реакция

- Злокачественная гипертермия – t 44С, тахикардия, гипоксия.
- Провоцирующие факторы – некоторые ингаляционные анестетики (фторотан, этиловый эфир, метоксифлуран), некоторые мышечные релаксанты - 60% смертность из-за остановки сердца при наркозе.
- Причина – мутации в генах кальциевых каналов (MHS1 – MHS6).

Частота патологических реакций на лекарства

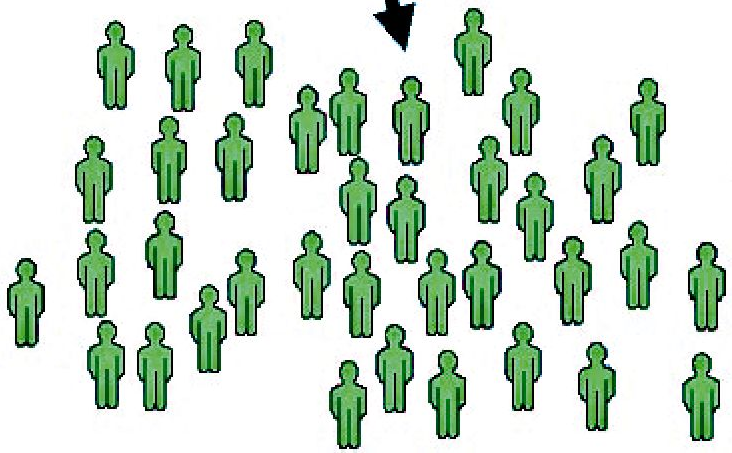
- Депрессия 62%
- Мигрень 52%
- Астма 60%
- Болезнь Альцгеймера 30%





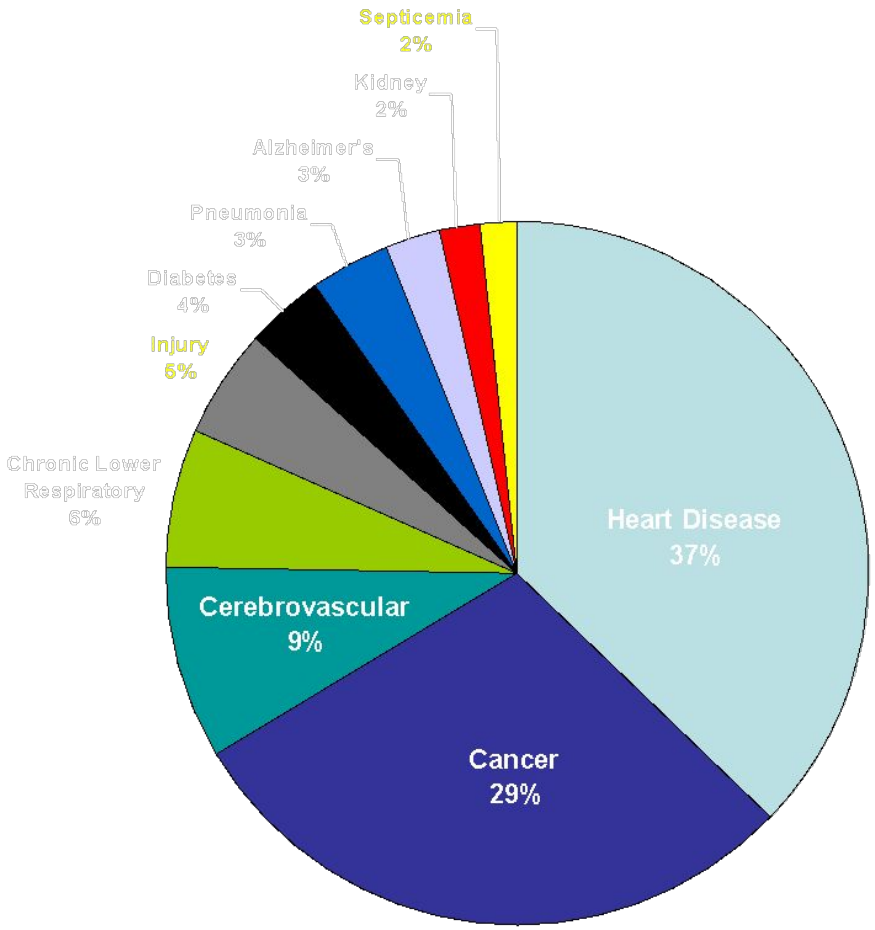
Токсический ответ

Нет ответа



Ответ без побочных эффектов

Патологические эффекты лекарственных препаратов – 20% смертности в США



Некоторые примеры генетического полиморфизма, ассоциированного с варьирующими ответами на лекарства

Белок (ген)	**Лекарство**	**Проявление полиморфизма**
Белок-переносчик эфиров холестерина (CETP)	Правастатин	Эффективность правастатина при коронарном атеросклерозе (миссенс-мутации)
Белок-переносчик эфиров холестерина (CETP)	Правастатин	Скорость рестеноза при КАС (полиморфизм промотора)
Рецептор активации и пролиферации пероксисом (PRAP2)	Инсулин	Разная чувствительность к инсулину (SNP)
Дофаминовый рецептор D3 (DD3R)	Типичные нейролептики	Развитие поздней дискенизии у больных шизофренией (миссенс-мутации)
Аддуцин (ADD)	Гидрохлортиазид	Эффективность лечения АГ (миссенс, SNP)
Переносчик серотонина (HTT5)	Флувоксамин	Эффективность при галлюциноторной депрессии (полиморфизм промотора)
Калиевый канал (MIRP1)	Кларитромицин	Индуцированный кларитромицином синдром LQT (миссенс-мутации)
2-адренергический рецептор (ADBR2)	Сальбутамол	Эффективность при бронхиальной астме (Миссенс, SNP)