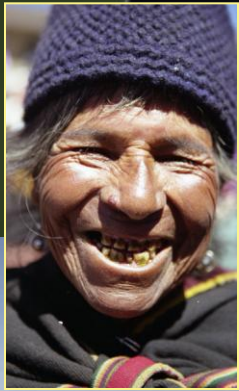


Farmakogenetika v léčbě kardiovaskulárních chorob *aneb* léčba podle potřeb nemocného

*Jan Bultas
Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha*

Beskydy, 2011

Nelišíme se jen vzhledem, ale též ...

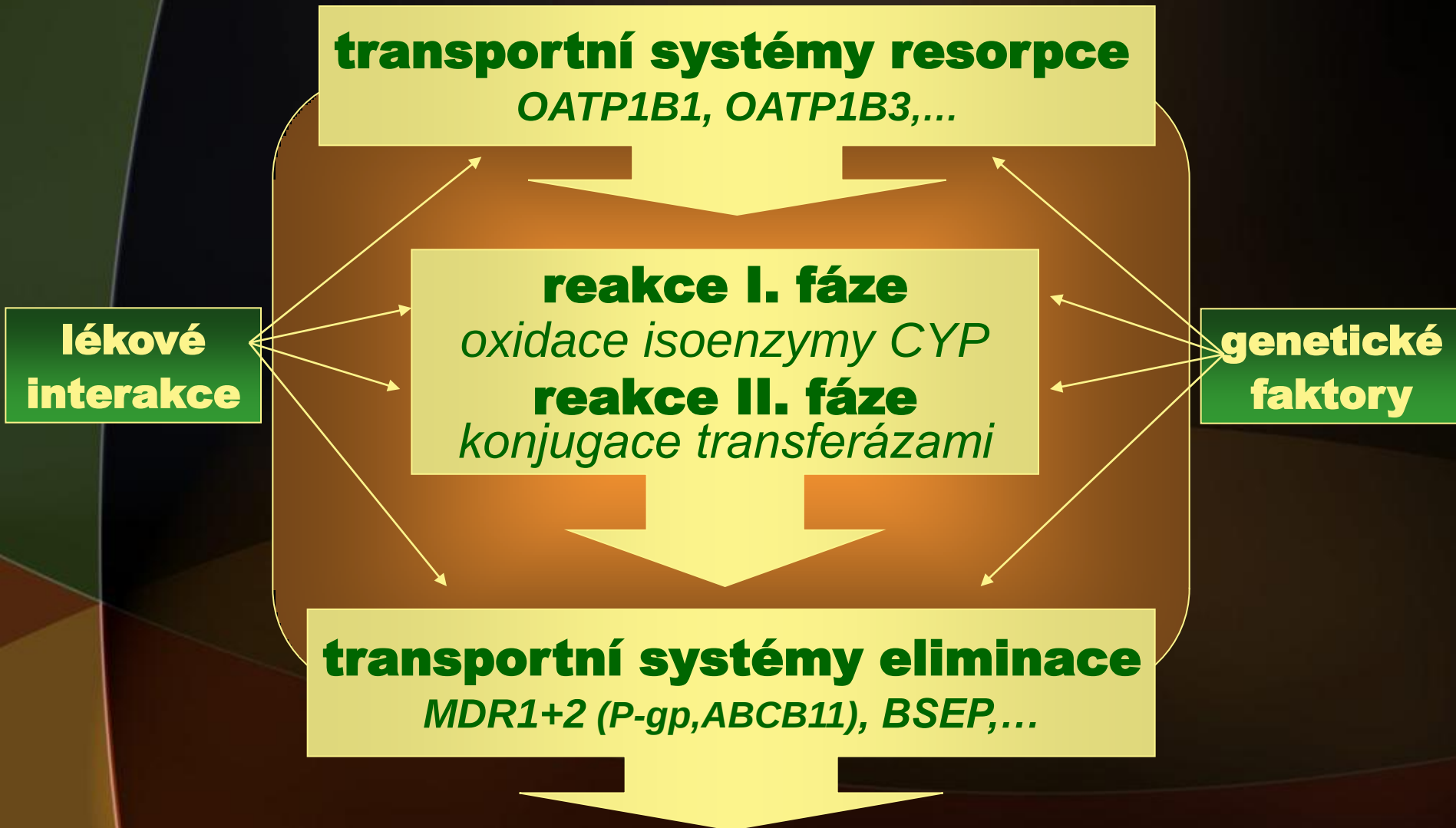


... odpovědí na léčbu



Resorpce a biotransformace

hepatocyt, enterocyt, renální epitel, endotel,...



Personalisovaná léčba v léčbě kardiovaskulárních onemocnění

léčba „šitá na míru“

**- respektuje individuální
odlišnosti v odpovědi na
terapeutický postup**

léčba dle „guidelines“

**- preferuje plošné
užití populačně ověřených
léčebných dávek**



Personalisovaná léčba vs léčba podle doporučených postupů



Co rozhoduje o léčebné odpovědi?

- **farmakokinetické vlastnosti**

- resorpce
- biotransformace
(eliminace, aktivace)

- **farmakodynamické vlastnosti**

- afinita k receptoru
- inhibice enzymu
- poměr aktivace/inhibice
- ...

Co rozhoduje o léčebné odpovědi?

- **farmakokinetické vlastnosti**

- resorpce
- biotransformace
(eliminace, aktivace)



- **farmakodynamické vlastnosti**

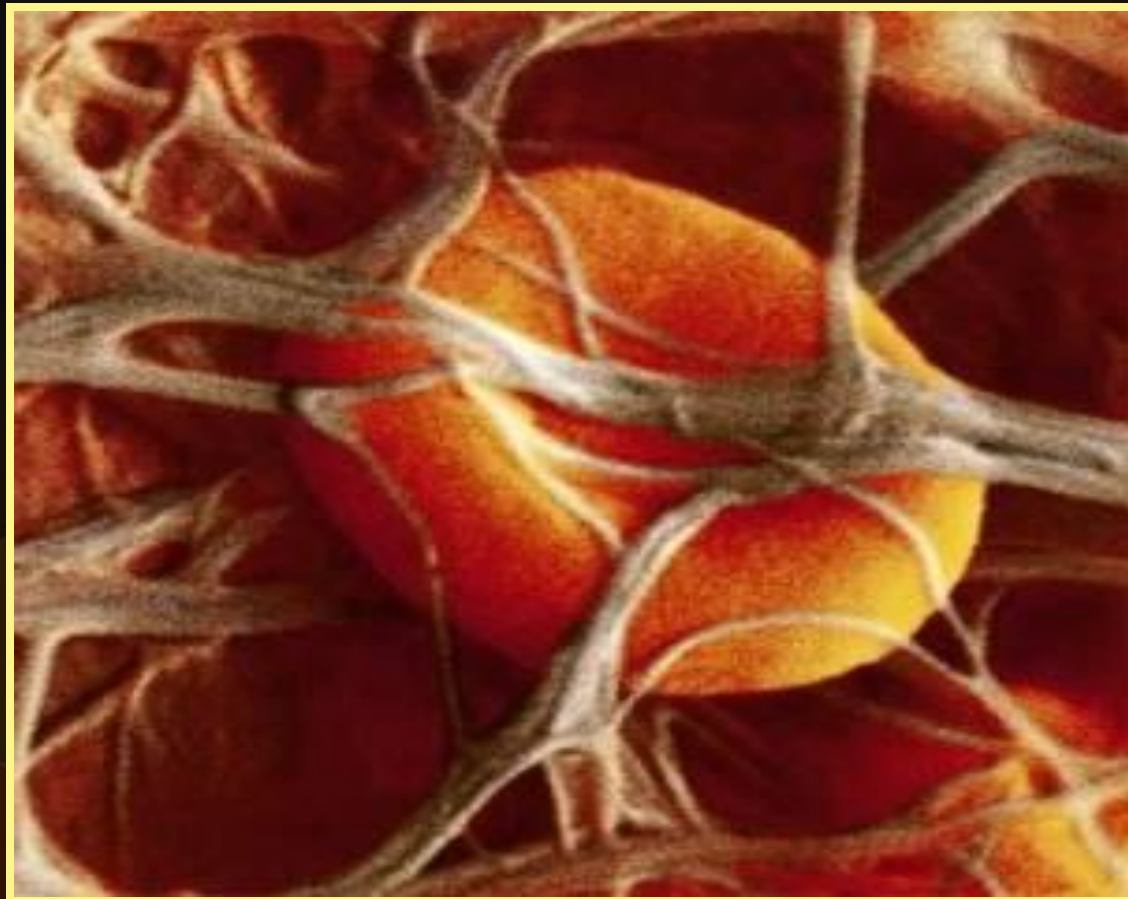
- afinita k receptoru
- inhibice enzymu
- poměr aktivace/inhibice
- ...



Jak ovlivňuje farmakogenetika léčbu nejčastěji užívanými léčivými?

- *antitrombotika*
- *adrenergická blokáda*
- *blokáda syst. RAA*
- *statiny*
- *antiarytmika*

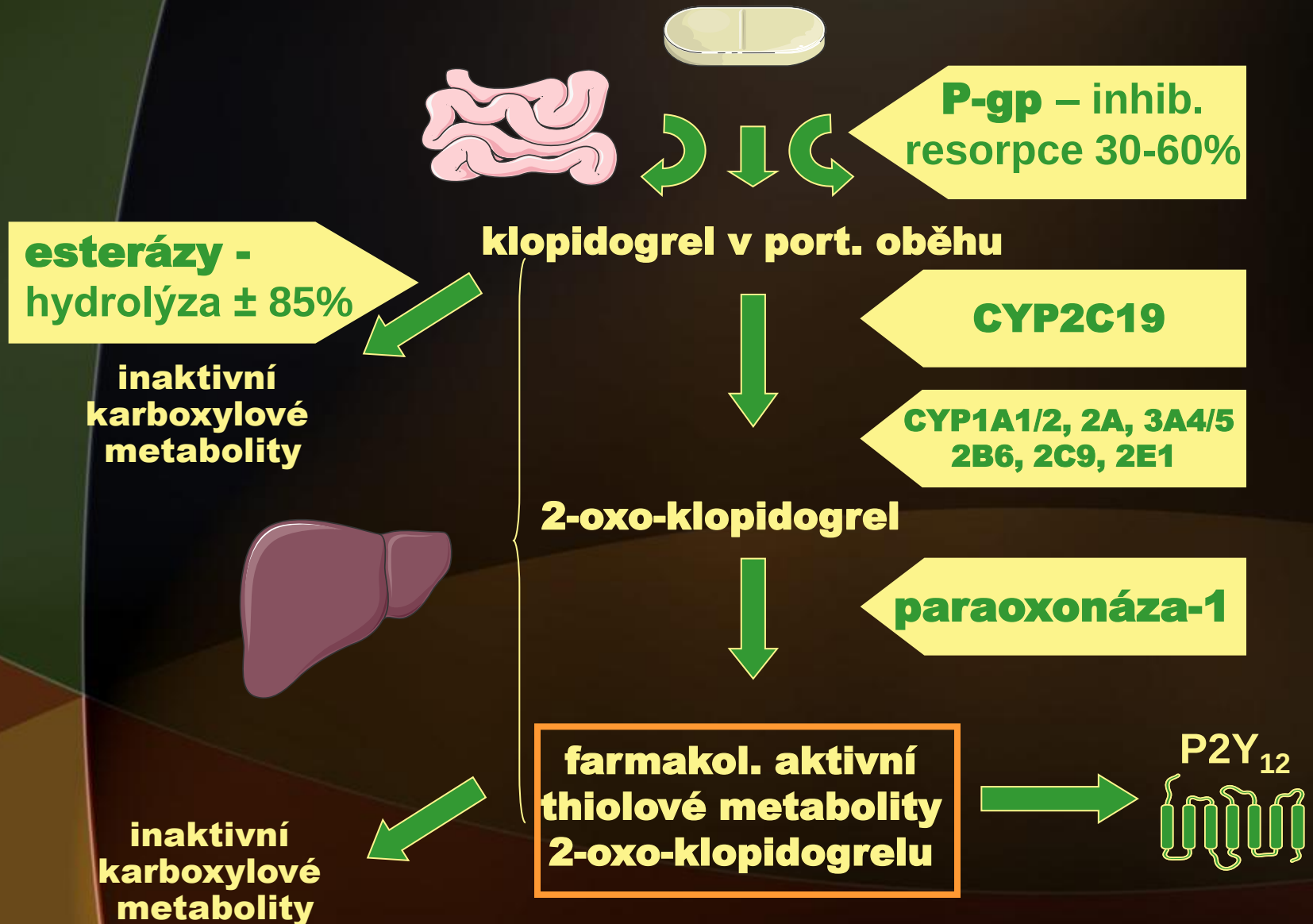
Význam polymorfizmů v léčbě antitrombotiky



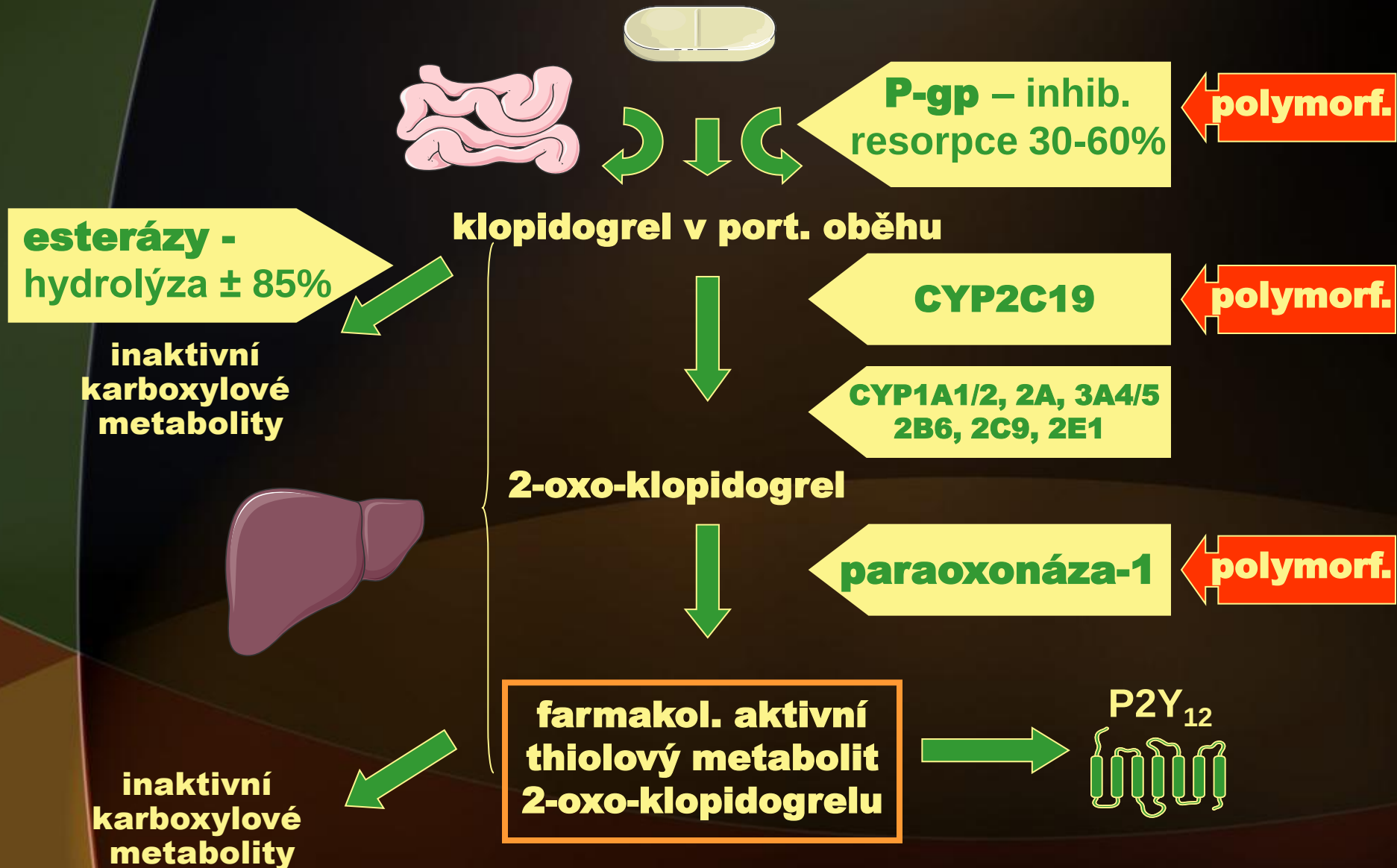
Klopidogrel

- ireversibilní inhib. ADP rec. $P2Y_{12}$
- proléčivo s nutností bioaktivace polymorfním metabol. systémem
- $\approx 30\%$ populace (semi)rezistentní

Resorpce a bioaktivace klopidoogrelu

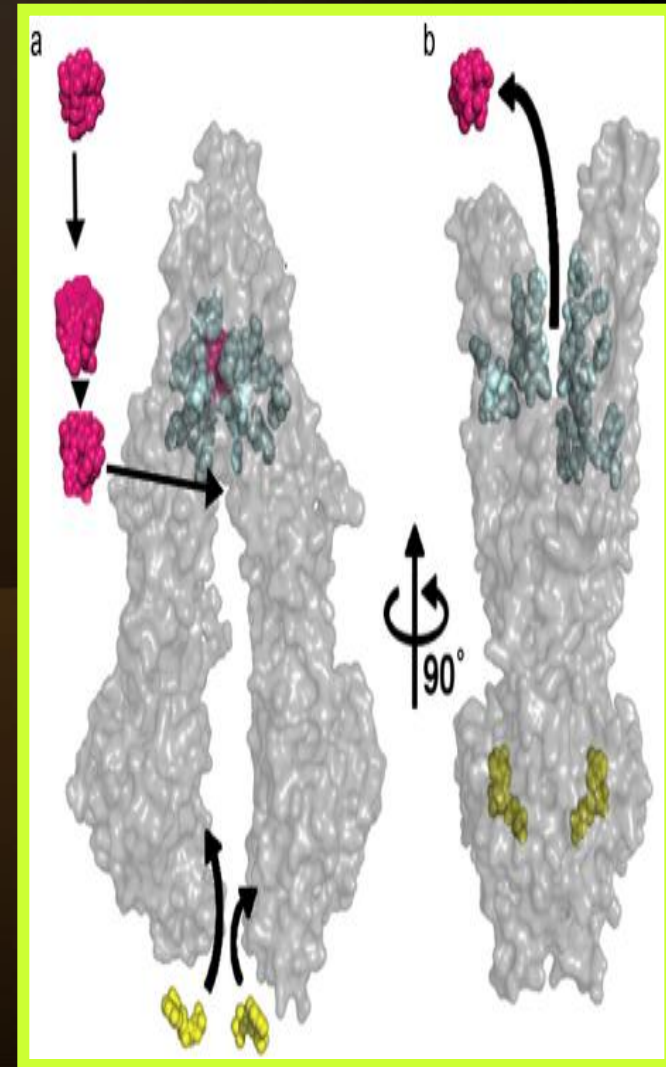


Resorpce a bioaktivace klopidoogrelu



Klopidogrel – variabilní resorpce

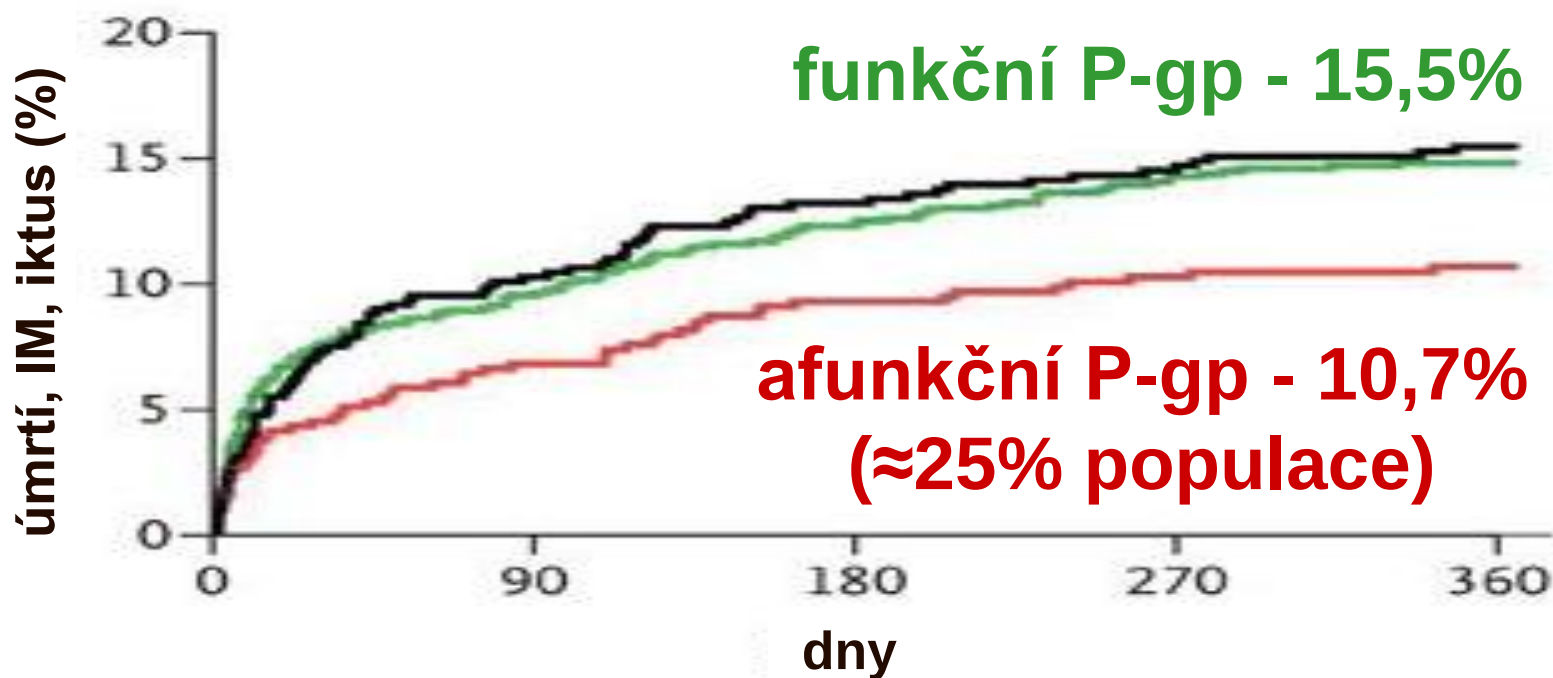
- **polymorfismus P-gp** - $\approx 25\%$ popul. má inaktivní P-gp (alela C3435T) se $\uparrow$ biolog. dostupností klopidogrelu
- **inhibice P-gp**
 $\uparrow$ biologickou dostupnost klopidogrelu (telmisartan, verapamil, amiodaron)



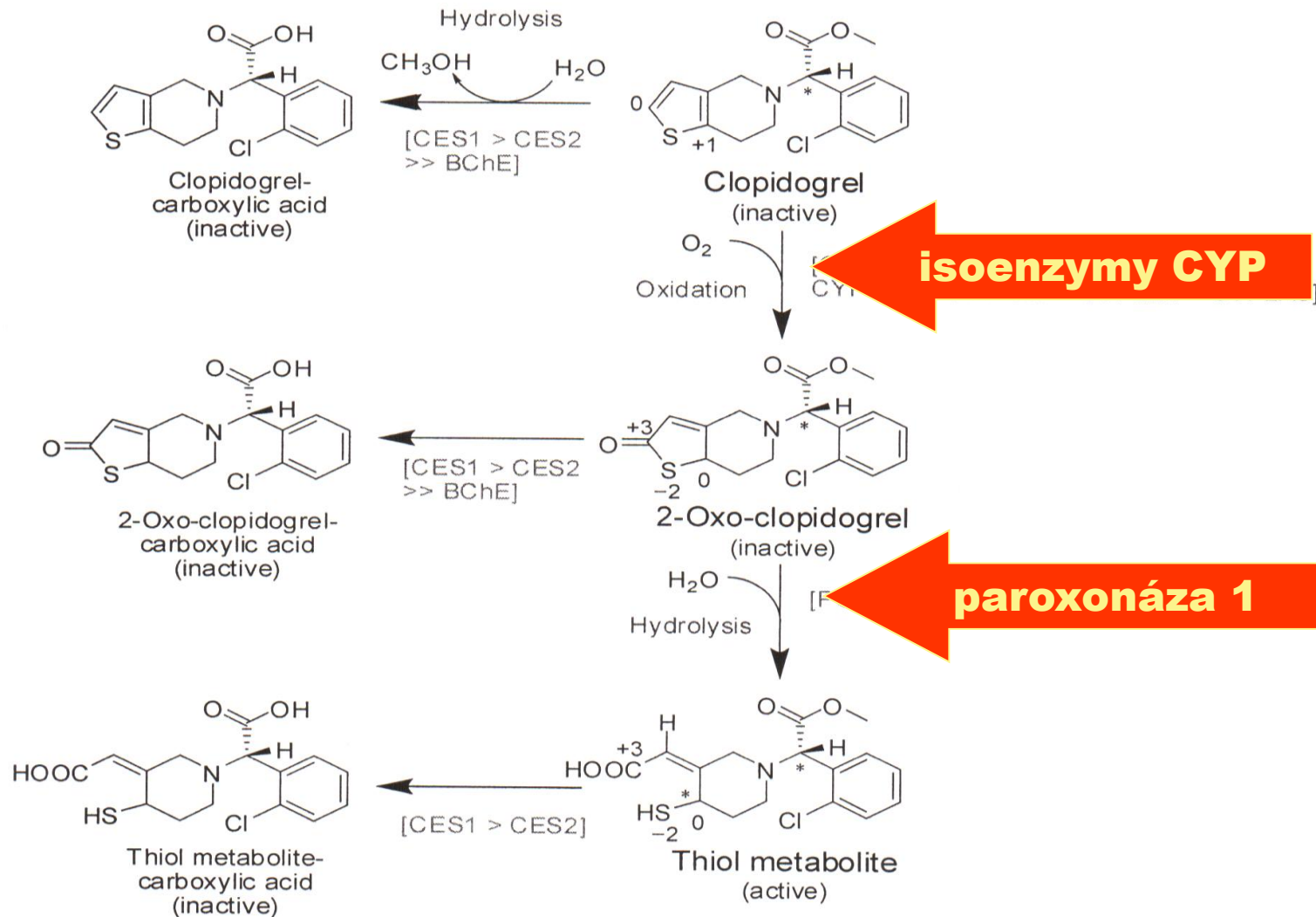
Výskyt KV příhod při léčbě klopidoogrelem – vliv polymorfizmu transportéru P-gp

analýza reg. Francie, n-2208, alela C3435T (afunkční P-gp)

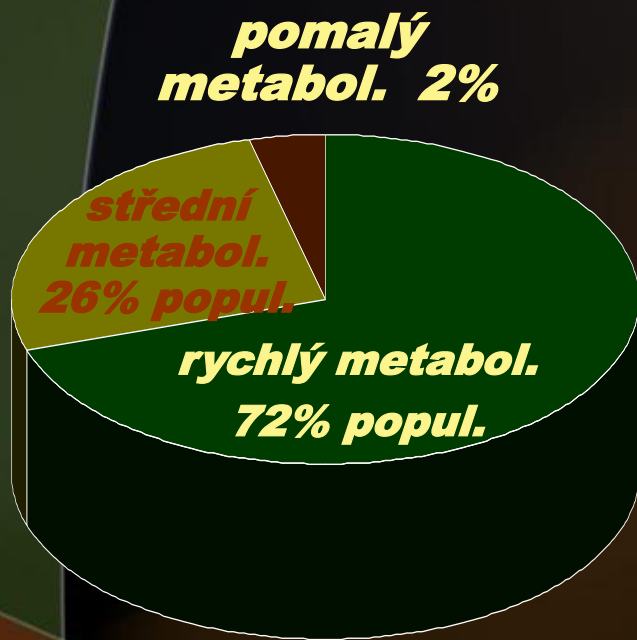
HR 1,72; 95% CI 1,20 - 2,47



Klopidogrel – variabilní bioaktivace

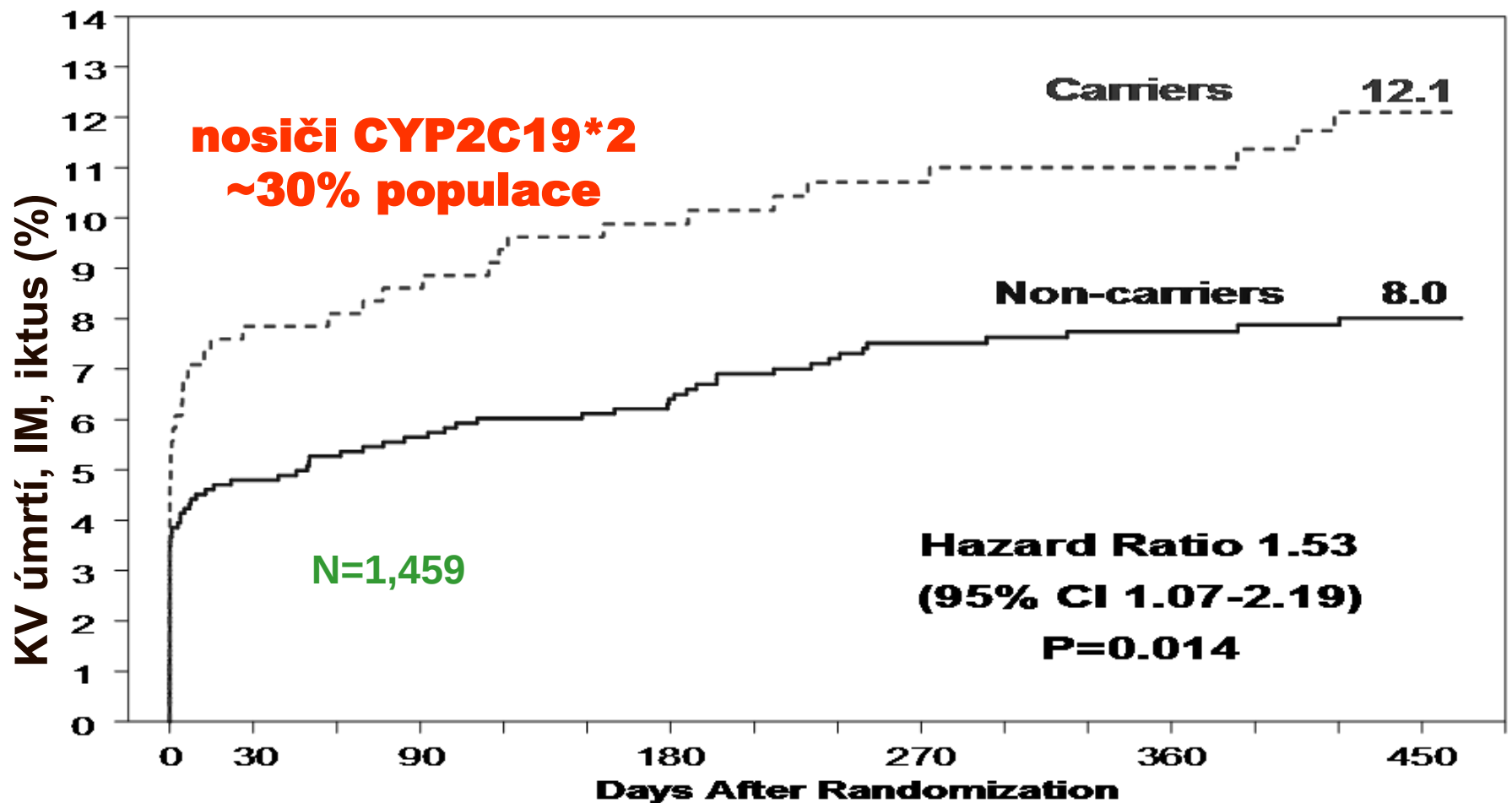


Polymorfismus oxidázy CYP2C19

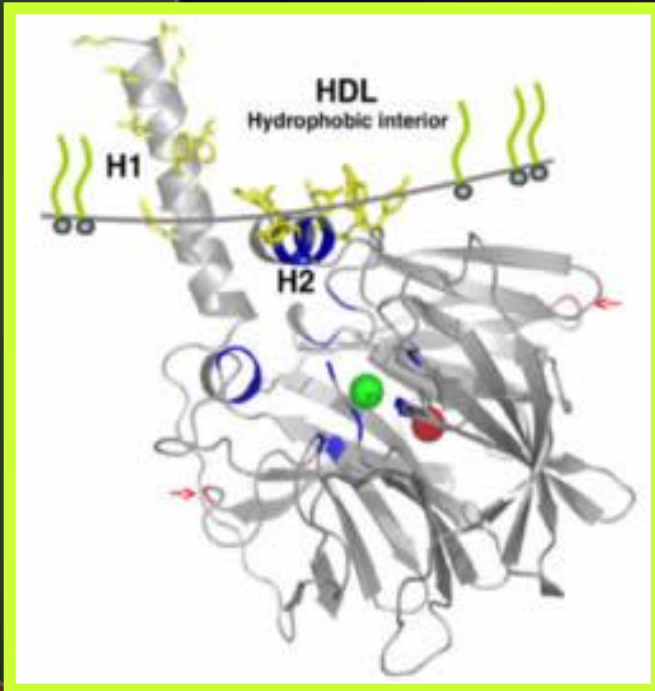


- **u pomalých a středních** metabol. (CYP2C9*3, *2)
- genotyp *lost of function*
je bioaktivace snížena
- **u rychlých metabol.** (CYP2C19*17) –
genotyp *gain on function*
je bioaktivace zvýšena

Polymorfizmus CYP2C19*2 a incidence KV příhod ve studii TRITON – TIMI 38



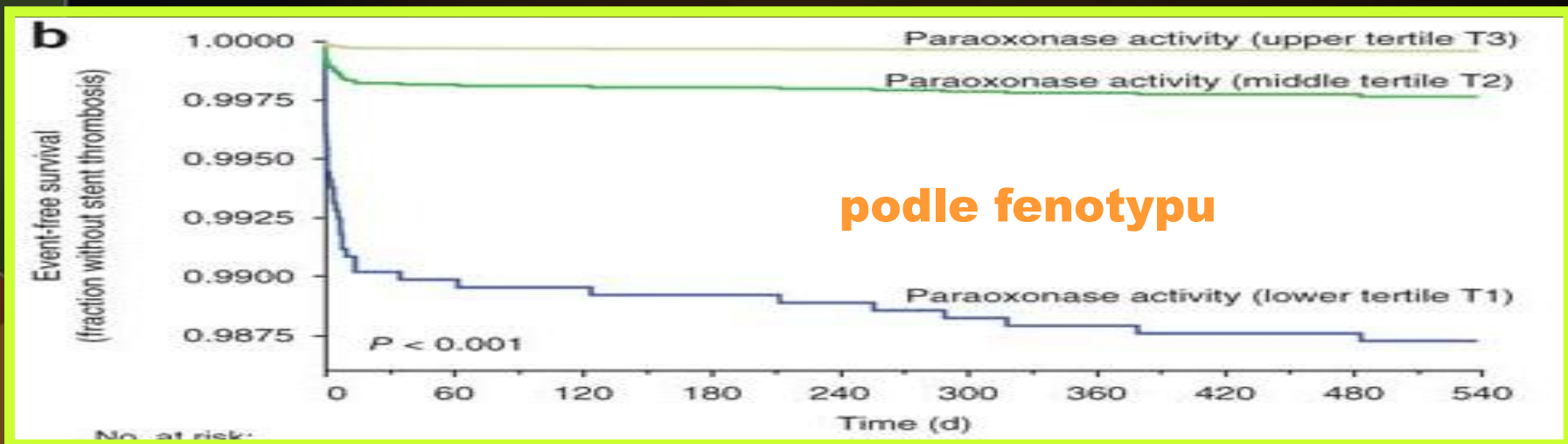
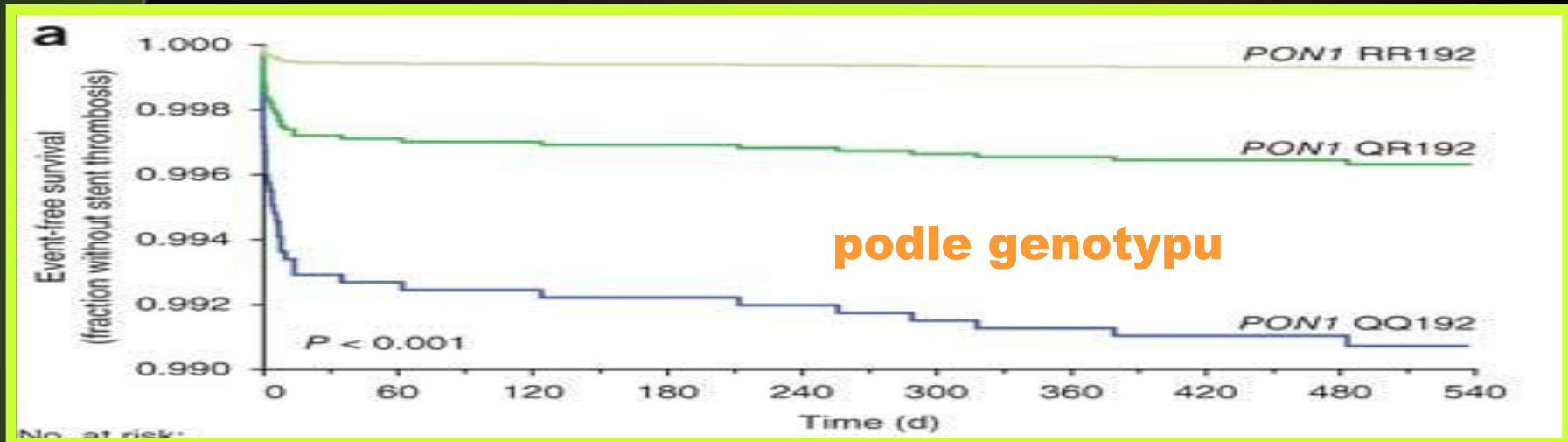
Polymorfismus esterázy PON1



*PON1 - vazba k HDL
a zajištění antioxidant.
funkce HDL*

- **paraoxonáza 1 (PON1)**
hydrolyzuje kyslíkové radikály,
snižuje akumulaci peroxidů lipidů
v LDL
- **polymorfismus PON 192R –**
změna afinity k substrátům (↓ či ↑
aktivita), 25-64% populace
 - zvýšená bioaktivace klopidoogrelu
 - snížená hydrolýza peroxidů lipidů
- **polymorfismus PON 192Q**
 - snížená bioaktivace klopidoogrelu

Dopad polymorfizmu PON1 Q192R na riziko trombózy stentu



N- 7 719 pac. (41 trombóz stentu), klopidogrel 6-12 měs.

Warfarin

- **interakce farmakodynamická**
 - inhibice polymorfní reduktázy vit. K
- **interakce farmakokinetické**
biotransformace polymorfními
isoenzymy CYP (2C9, 1A1, 1A2)



warfarin



regenerace vitaminu K reduktázou (VCOR)

oxidovaný
vitamin K



redukovaný
vitamin K

aktivace koagul. faktorů vitamin K-dependentní karboxylázou



funkční (karboxylovaná) forma
koagulačních faktorů
II, VII, IX, X a proteinu C a S

afunkční (nekarboxylovaná)
forma koagulačních faktorů
II, VII, IX, X a proteinu C a S

warfarin

degradace S warfarinu
(CYP2C9), degradace
R warfarinu (CYP1A1, 1A2 a 3A4)

P regenerace vitaminu K reduktázou (VCOR)

oxidovaný
vitamin K



redukovaný
vitamin K

aktivace koagul. faktorů vitamin K-dependentní karboxylázou

funkční (karboxylovaná) forma
koagulačních faktorů
II, VII, IX, X a proteinu C a S

afunkční (nekarboxylovaná)
forma koagulačních faktorů
II, VII, IX, X a proteinu C a S

**transportní
systémy warfarinu
v hepatocytu**

warfarin

**degradace S warfarinu
(CYP2C9), degradace
R warfarinu (CYP1A1, 1A2 a 3A4)**

regenerace vitaminu K reduktázou (VCOR)

**oxidovaný
vitamin K**



**redukováný
vitamin K**

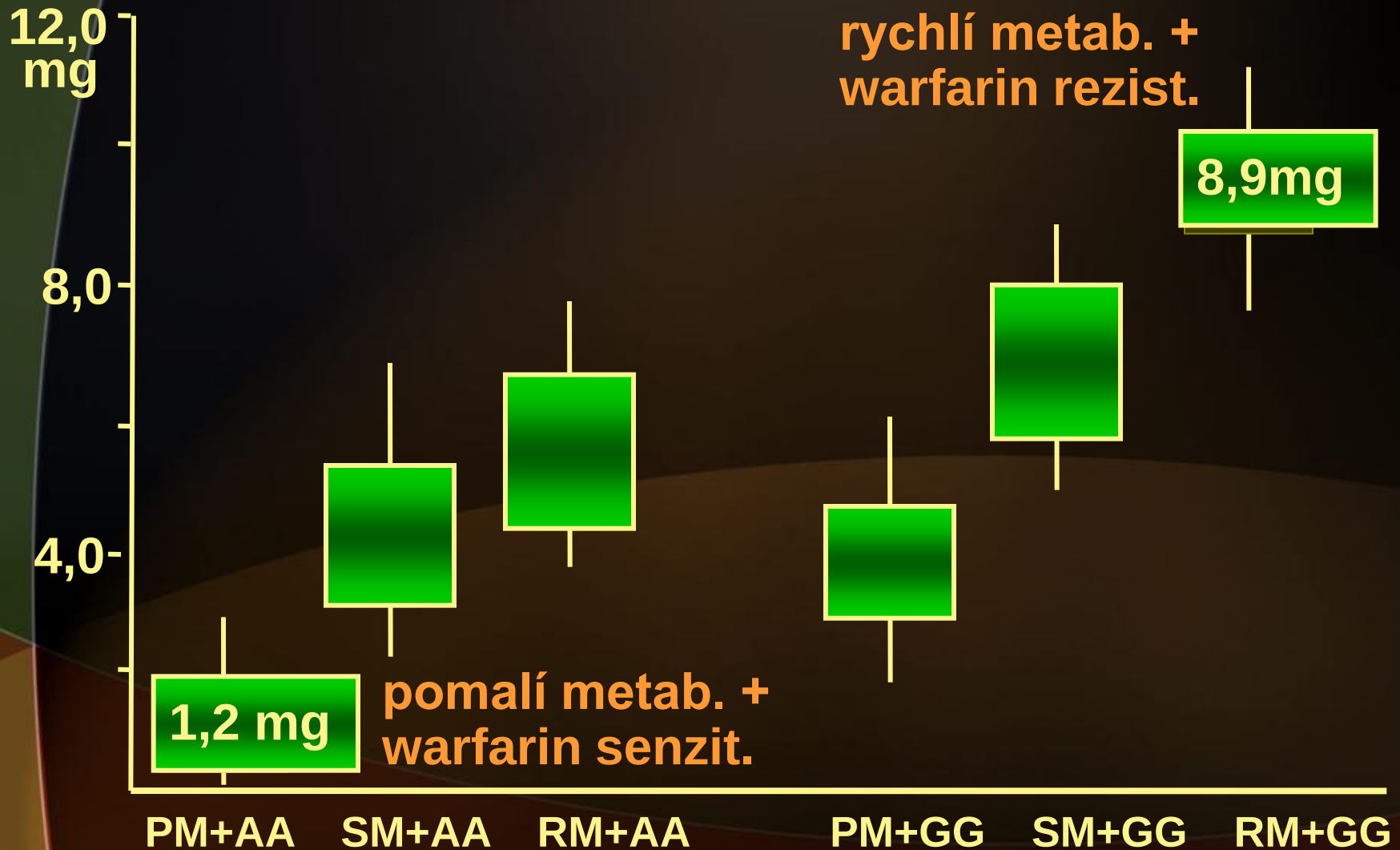
**degradace
vitaminu K
(CYP4F2)**

aktivace koagul. faktorů vitamin K-dependentní karboxylázou

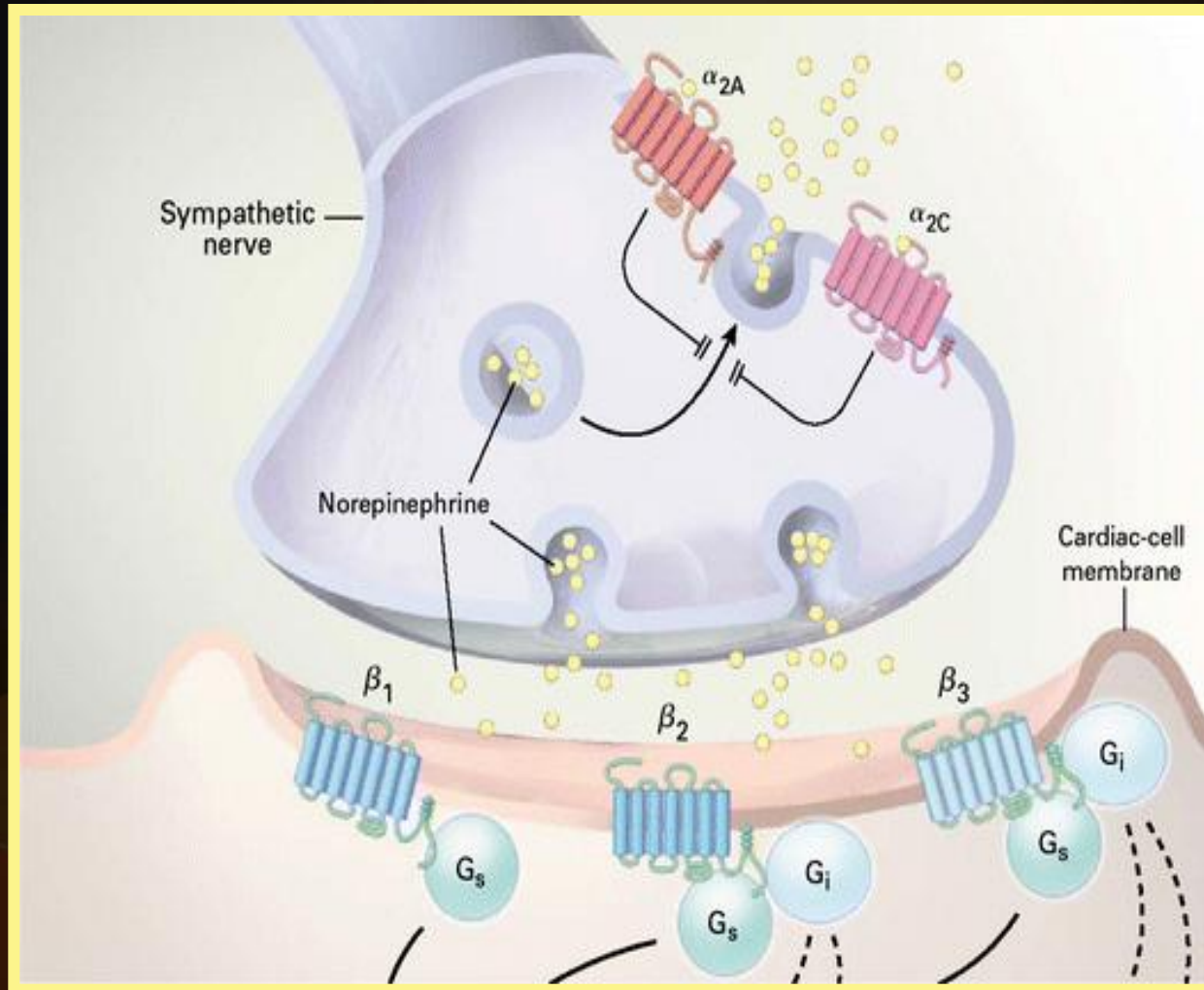
**funkční (karboxylovaná) forma
koagulačních faktorů
II, VII, IX, X a proteinu C a S**

**afunkční (nekarboxylovaná)
forma koagulačních faktorů
II, VII, IX, X a proteinu C a S**

Dopad polymorfizmu VKORC1 a CYP2C9 na dávkování warfarinu



Adrenergní receptor β



Faktory ovlivňující účinek β -blokátorů

ovlivňující dostupnost, expozici a eliminaci

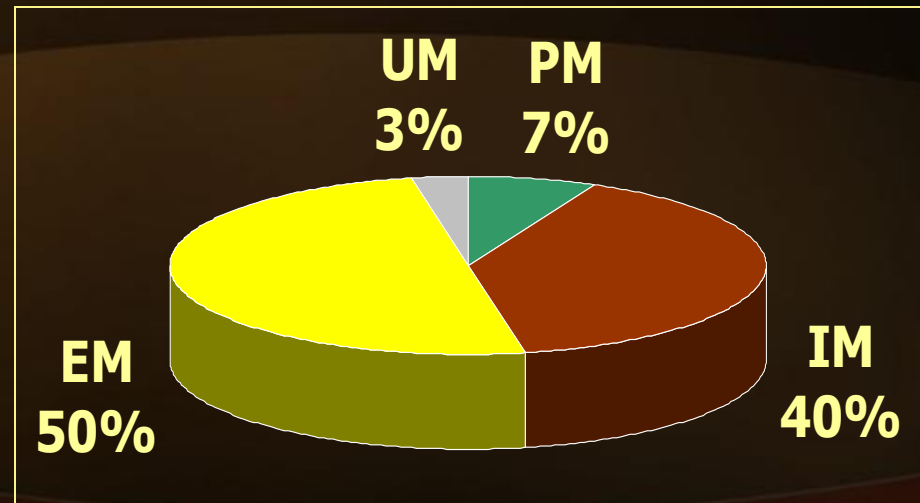
- transportní syst. resorpce a eliminace
- systémy biotransformace léku ◀

ovlivňující terapeutickou odpověď

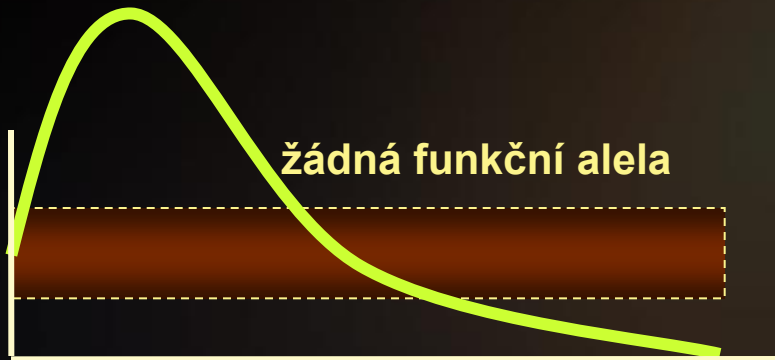
- cílové rec., signální kaskády a ligandy ◀

Dopad polymorfizmu CYP2D6

- *metoprolol, karvedilol, nebivolol,...*
metabolizovány izoenzymem CYP2D6
- CYP2D6 výrazně polymorfní (63 variant):
 - *pomalí (PM)*
 - *střední (IM)*
 - *rychlí (EM)*
 - *velmi rychlí (UM)*

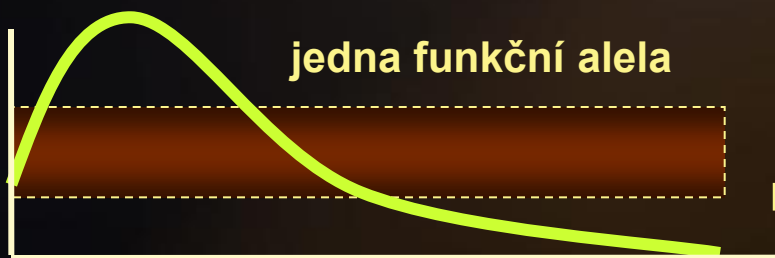


PM



toxický účinek
nutná redukce dávky

IM



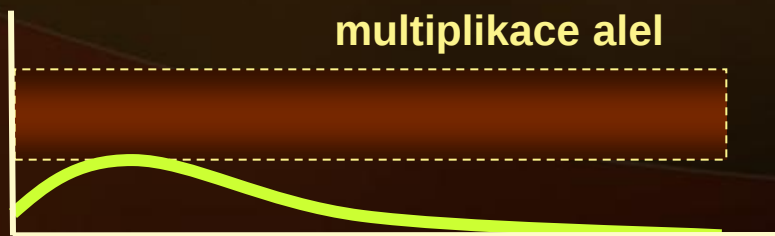
nežádoucí příznaky
nutná mírná redukce dávky

EM



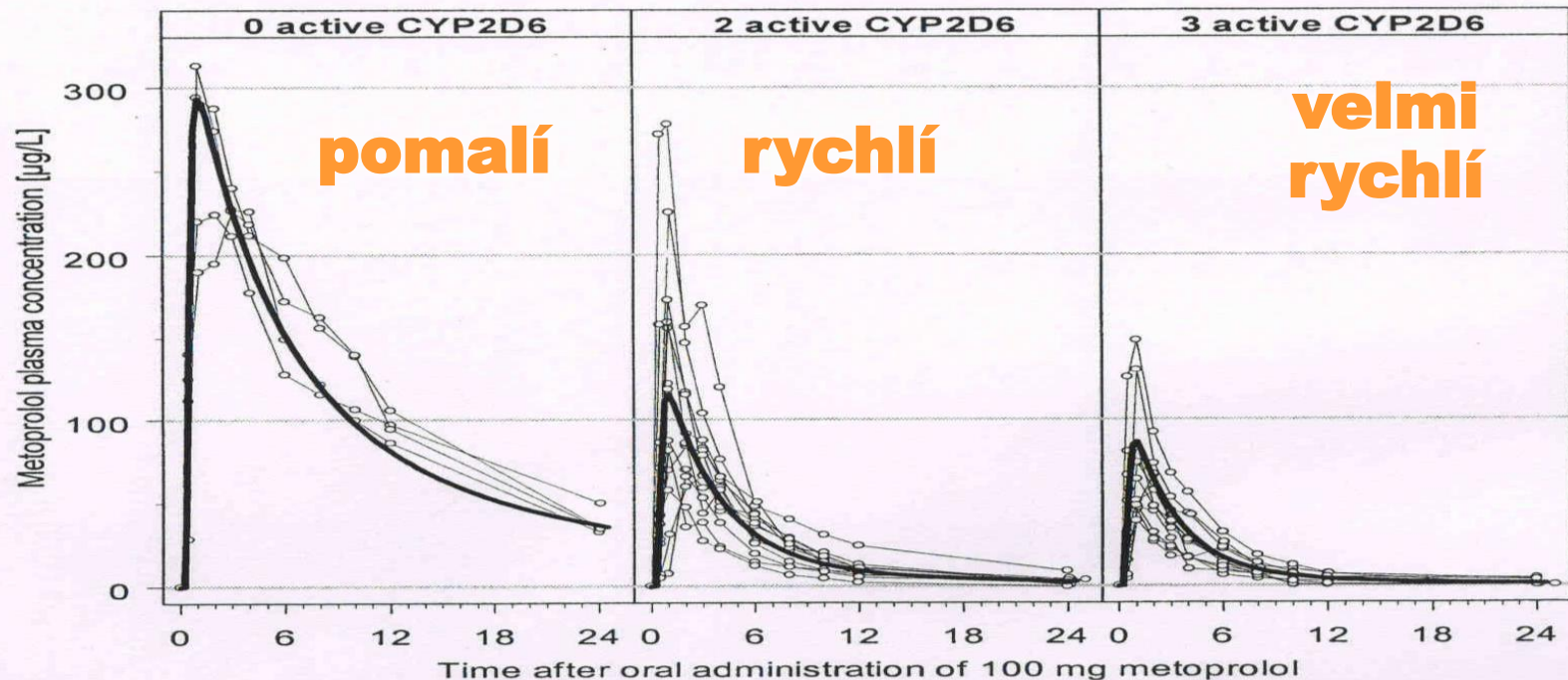
optimální účinek
optimální dávka

UM



selhání účinku
nutno zvýšit dávku

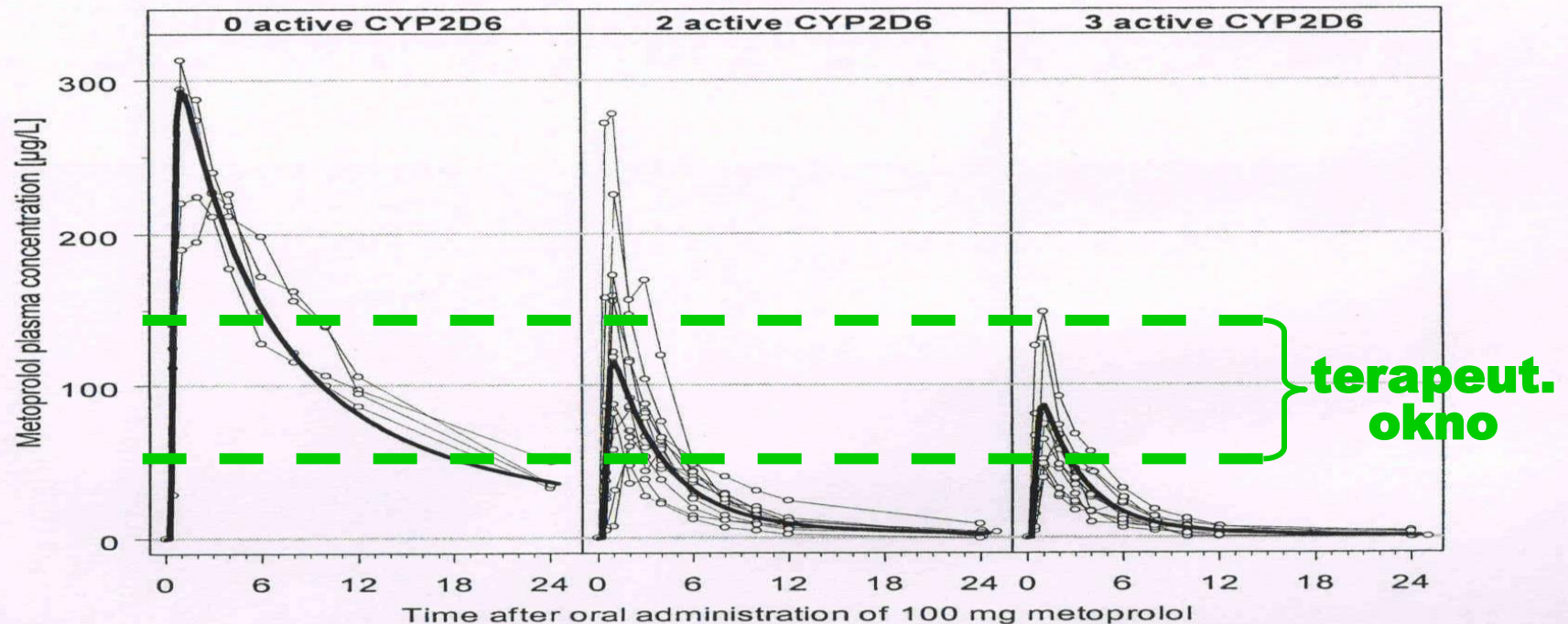
Vliv polymorfizmu CYP2C9 na expozici (AUC) metoprololu



Seeringer A, Eur J Clin Pharmacol. 2008

> 10 násobné interindividuální rozdíly
v expozici lipofilními betablokátory

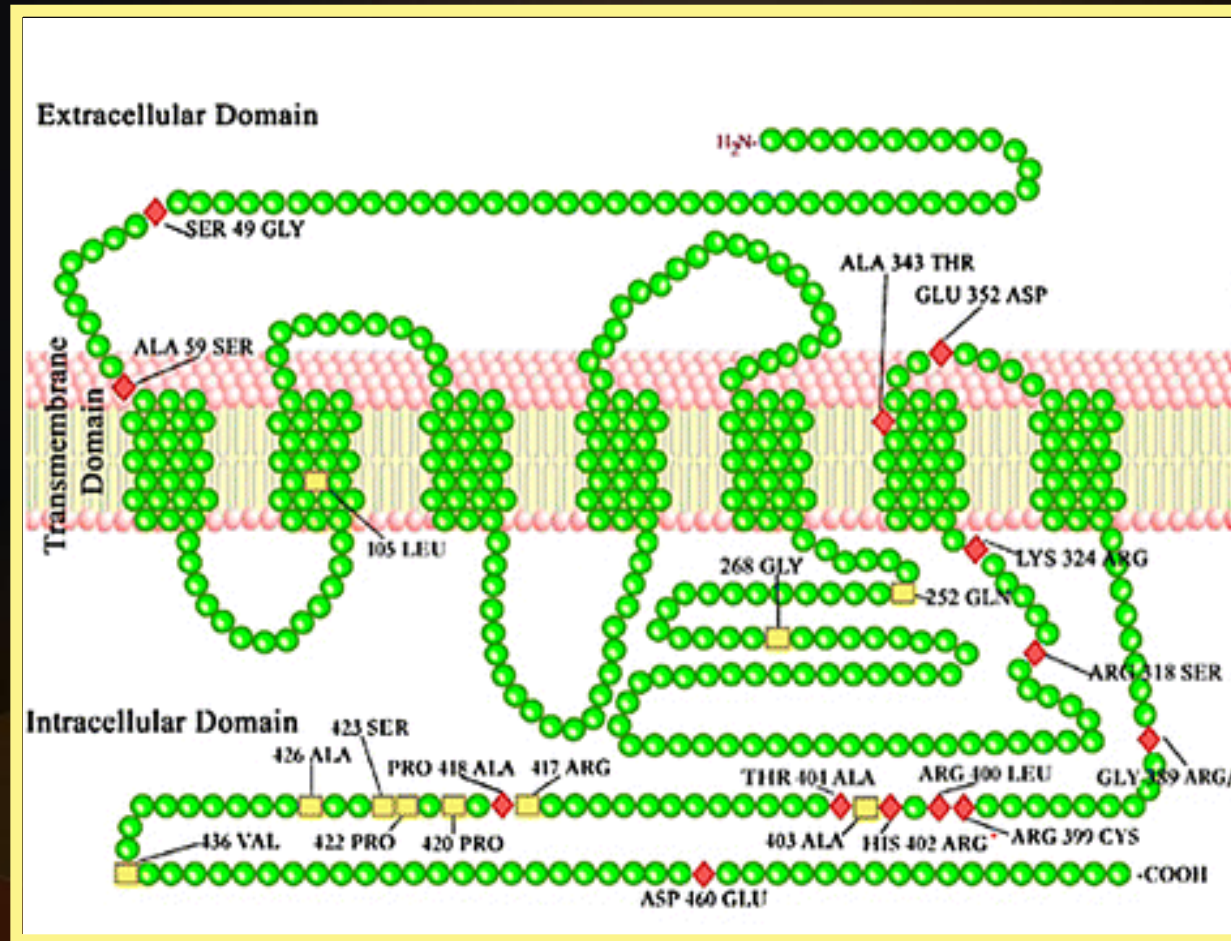
Vliv polymorfizmu CYP2C9 na expozici (AUC) metoprololu



Seeringer A, Eur J Clin Pharmacol. 2008

u PM zůstává metoprolol v terapeutickém rozmezí 15-20 hod., u UM pouze 2-3 hod.

Vliv polymorfizmu β -receptoru



- 26 polymorfizmů rec. β_1 , dva častější

Polymorfismus β_1 -receptoru

Ser49Gly ($\approx 15\%$ populace)

- $\uparrow$ down-regulace rec. po stimulaci (desenzibilizace)
- nižší citlivost ke stimulaci i k blokádě rec. (poor responders)

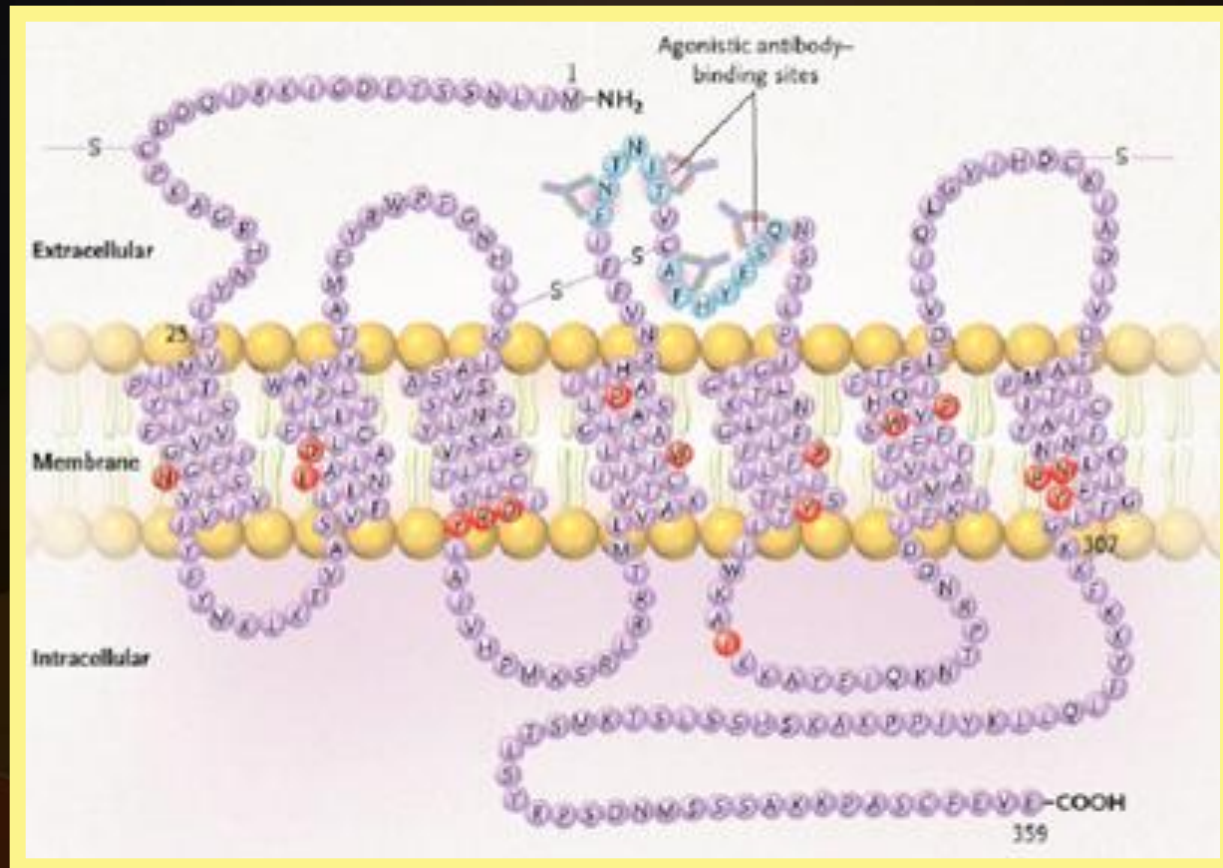
Arg389Gly ($\approx 30\%$ populace)

- $\downarrow$ afinita k presynapt. rec. α_2
- 4x vyšší citlivost ke stimulaci a blokádě receptoru

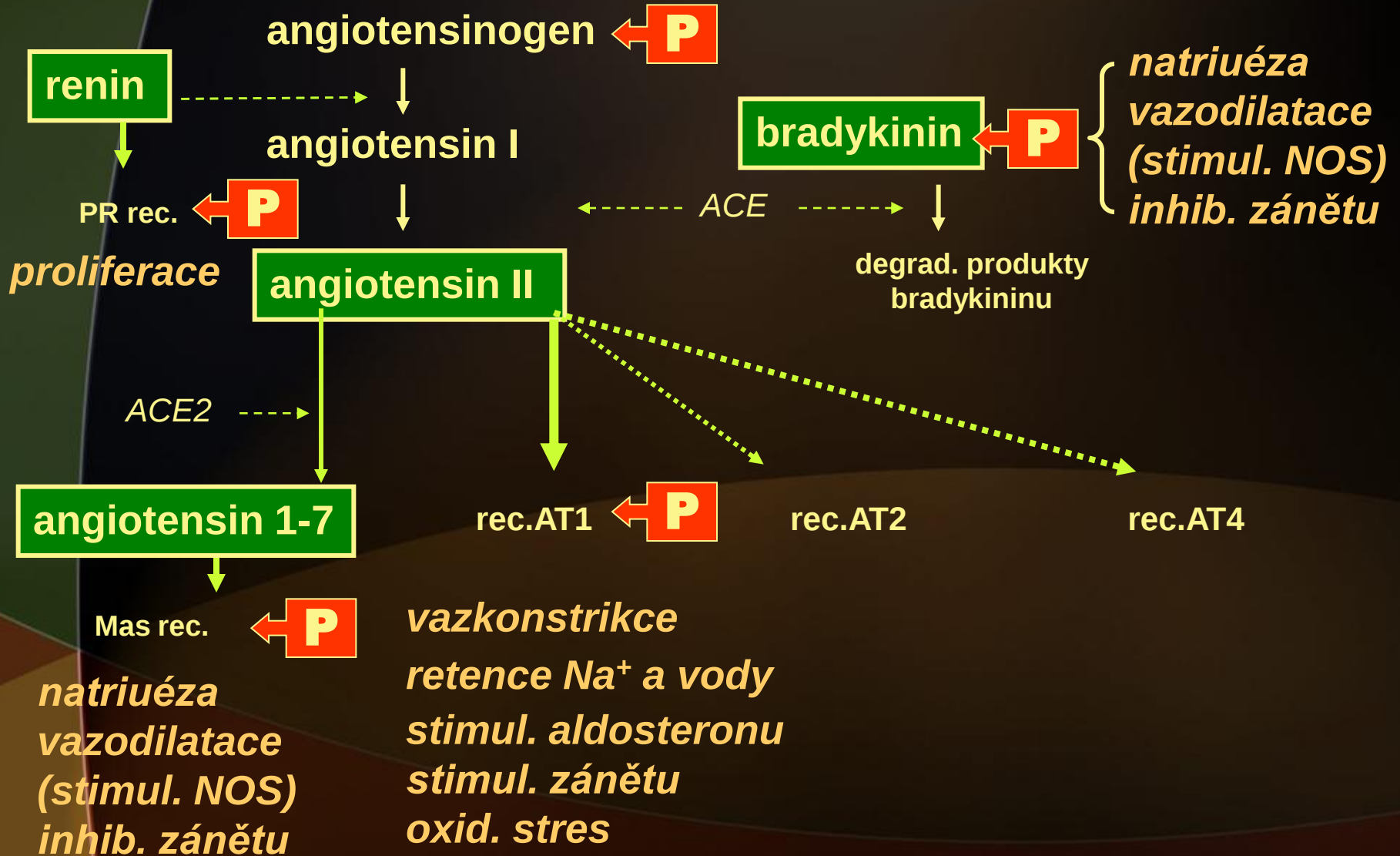
Polymorfismus β_1 -receptoru

- je doložen význam jednotlivých polymorfizmů na odpověď ke stimulaci či k blokádě receptoru
- nezjištěn dopad jednotlivých polymorfizmů na výskyt KV chorob a jejich mortalitu

Význam polymorfizmů RAAS



System renin-angiotensin-aldosteron



Význam polymorfizmů v léčbě statiny



Polymorfizmy v léčbě statiny

- >40 kandidátních genů s potenciálem odlišné odpovědi k léčbě statinem (*Apo A, B, C, E, PPAR, CETP, LDL rec. transport. proteiny, isoenzymy CYP, ...*)
- např. polymorf. OATP1B1 (*SLO1B1*5*) zvyšuje aktivní transport lipofilních statinů (*simva > atorva > fluva*) do jater a 2-3x zvyšuje výskyt NÚ (myopatií) (*Voora D:J Am Coll Cardiol. 2009, 20;54*)

Význam polymorfizmu v léčbě antiarytmiky



většina antiarytmik metabolizována polymorf. CYP2D6

Variabilita vhodného dávkování propafenonu v závislosti na aktivitě CYP2D6

aktivita izoenzymu CYP2D6



***„...ne sit medica gravior
ipso morbo“***

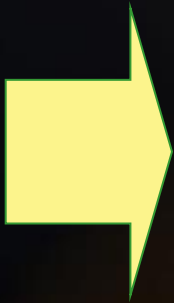
***„...aby léčba nebyla
nebezpečnější nežli nemoc“***

J.E.Purkyně, 1858

Jak čelit rozdílům v účinku?

- farmakogenetické testování
- monitorování hladin a efektu
- úpravy dávky podle klinického účinku
- zavádění léčiv rezistentních k inhibici bioaktivace (*prasugrel*), nezávislých na biotransformaci polymorfními enzymy (*tecarfarin*, *hydrofilní β -blok.*),...

Personalisovaná léčba v léčbě kardiovaskulárních onemocnění

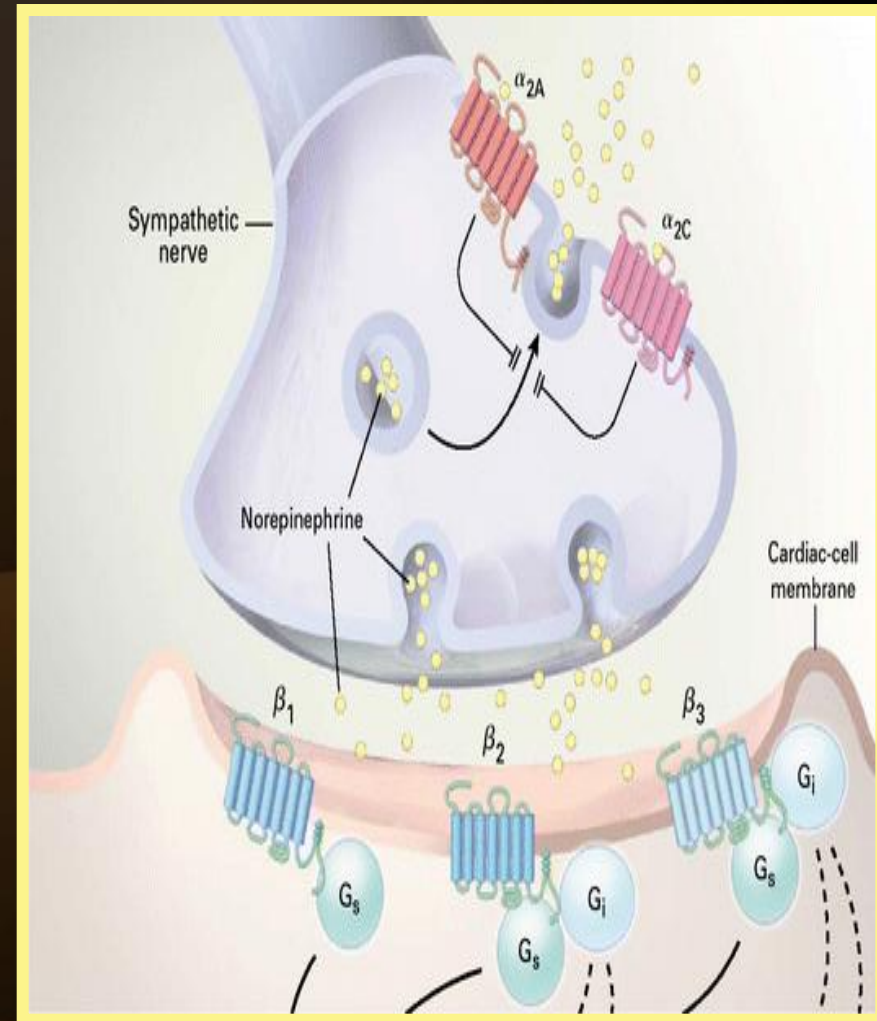




**Děkuji za
pozornost**

Adrenergní receptor β

- **presynaptický α**
 - *inhibice*
- **postsynaptický β_1**
 - *aktivace* ($\uparrow$ tvorby a vedení vzruchu, kontraktilita, $\uparrow$ reninu)
- **postsynaptický β_2**
 - *aktivace* (broncho-, vasodilatace, glykogenolýza, glykogeneze)



FARMAKOGENETIKA:

posun od strategie

„wait and see“

ke strategii

„measure and manage“