

FARMAKOGENETIKA A PERSONALIZACE MEDICÍNY

Nejen fyzikálně-chemické vlastnosti léčiva, jako jsou chemická konfigurace, molekulová hmotnost, rozpustnost v tucích nebo stereoizomerie, jsou významnými faktory ovlivňujícími účinek léčiva. Nikoliv pouze léková forma a způsob podání mohou sehrát svou roli, důležitým faktorem je sám pacient, jeho věk, pohlaví, přidružená onemocnění a rovněž i jeho genetická výbava. To vše rozhoduje o tom, zda zvolená léčba bude účinná a bezpečná. Vliv genotypu se uplatňuje ve všech farmakologických procesech, farmakokinetických i farmakodynamických, může ovlivňovat plazmatickou koncentraci léčiva, ale i jeho mechanismus účinku nebo frekvenci výskytu nežádoucích účinků. Rozdílné účinky léčiva u rozdílných pacientů *in vivo*, které jsou dány přítomností dědičných variant genů, studuje farmakogenetika. Naopak farmakogenomika studuje rozdílné účinné potenciální léčiv *in vivo* i *in vitro* na genovou expresi.

MOLEKULÁRNĚ-BIOLOGICKÁ PODSTATA GENOVÝCH POLYMORFISMŮ

Každý protein v lidském těle je kódován genem, respektive dvěma alelami genu (jedna alela od jednoho rodiče, druhá od druhého). Každý gen existuje v několika alelových variantách („obměnách“), které vznikly během evoluce mutací (tato mutace může vzniknout teoreticky *de novo*) a dědí se z rodičů na děti. Nejběžnějším typem mutace je záměna jediného nukleotidu (single nucleotide polymorphism, SNP). Klinické důsledky mutací závisí na typu a lokalizaci mutace. Záměna na úrovni nukleotidu se může (ale nemusí) projevit jako záměna aminokyseliny v proteinovém řetězci, což následně může (ale nemusí) ovlivnit strukturu tohoto proteinu a vést ke změně jeho funkce projevující se například jako změna aktivity biotransformačního enzymu, změna afinity enzymu k substrátu, změna transportní aktivity membránových transportérů nebo změna cílových struktur (drug targets) léčiva, ať už se jedná o receptor, iontový kanál nebo enzym, který chceme léčivem ovlivnit (obvykle inhibovat). I záměna byt' jediného nukleotidu může například vést k chybnému sestřihu primárního transkriptu (heterogenní nukleární RNA) na mRNA a v důsledku toho ke ztrátě funkce kódovaného proteinu (výjimečně k nabytí funkce nové). O tzv. běžném genovém polymorfismu (common gene polymorphism) hovoříme tehdy, pokud má konkrétní alelová varianta v populaci alespoň 1% výskyt.^{1/}

PRAKTICKÝ DOPAD PŘÍTOMNOSTI VARIANTNÍCH ALEL

Z farmakoterapeutického hlediska se přítomnost genových polymorfismů může negativně projevit nedostatečnou účinností farmakoterapie nebo zvýšeným výskytem závažných nežádoucích účinků, přičemž obojí může být způsobeno ovlivněním jak farmakokinetických, tak i farmakodynamických dějů; tedy můžeme najít příčinu ve zrychleném nebo zpomaleném metabolismu léčiva, nedostatečné tvorbě aktivního metabolitu z proléčiva, stejně jako v nefunkční vazbě léčiva na cílové struktury nebo přímo v neexistenci této cílové struktury.

V současnosti jsou farmakogenetická data nejčastěji využívána pro diagnostiku přítomnosti cílových struktur pro podávané

léčivo v rámci protinádorové terapie. Řada farmakogenetických poznatků slouží k úpravě dávkování u pacientů s variantními alelami v genech kódujících nejen biotransformační enzymy, ale například i transportérové proteiny (ABC [ATP Binding Cassette] transportéry, SLC [the Human Solute Carrier] transportéry, a další).^{2/} U nositelů těchto variantních alel mohou být klinicky závažnější i farmakokinetické lékové interakce. Některá léčiva mohou být kvůli variantním alelám v genech kódujících enzymy z rodiny cytochromu P450 dokonce i kontraindikována. Příkladem může být léčivá látka siponimod, modulátor sfingosin-1-fosfátového receptoru indikovaný k léčbě dospělých pacientů se sekundárně progresivní roztroušenou sklerózou s aktivním onemocněním doloženým relapsy nebo zánětlivou aktivitou pomocí zobrazovacích metod. Siponimod je extenzivně metabolizován převážně enzymem CYP2C9. Zatímco u pacientů, kteří jsou nositelé jedné variantní alely CYP2C9*3 postačí snížit dávku a tím vyloučit zvýšenou expozici siponimodu v důsledku jeho zpomaleného metabolismu, u homozygotních nositelů genotypu CYP2C9*3*3 (vyskytuje se přibližně u 0,3–0,4% populace) je podání tohoto léčivého přípravku kontraindikováno. Významně zvýšené plazmatické koncentrace siponimodu by u těchto pacientů vedly k závažnému poklesu hodnot periferních lymfocytů.^{3/}

Farmakogenetické studie se věnují rovněž stanovení genotypu pacienta z důvodu vyloučení mutací predisponujících nositele k závažným nežádoucím účinkům plánované farmakoterapie. Dlouho známé a dobře zdokumentované je riziko myelosuprese až závažné leukopenie u nositelů variantních alel v genech kódujících enzymy TPMT (thiopurin-S-methyl transferáza) a NUDT15 (nudix hydroláza 15) při terapii thiopurinovými imunosupresivy (azathioprin, merkaptopurin, thioguanin).^{4/} Byla potvrzena statisticky významná asociace některých alel v genech HLA-A a HLA-B s výskytem závažných nežádoucích lékových reakcí. Například u nositelů alely HLA-B*5701 je zvýšeno riziko hypersenzitivních reakcí, horečky, vyrážky až multiorgánového selhávání po podávání anti-retrovirotika abakavir; nositelé alely HLA-B*5801 mají významné riziko výskytu alopurinolem indukovaných závažných kožních reakcí; přítomnost alely HLA-B*1502 je spojena s nežádoucí reakcí na karbamazepin, a to s eozinofilií, zvýšeným rizikem Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy.

Procento výskytu variantních alel u některých genů se může v různých populacích lišit, mnohdy i velmi významně, některá farmakogenetická doporučení mohou být proto směřována na konkrétní populace.^{5/} Jednou z mála léčivých látek, u které je v souhrnu údajů o přípravku (SmPC) uvedeno odlišné dávkování na základě rasové příslušnosti, je rosuvastatin.^{6/} Konkrétně u asijské populace je doporučena úvodní dávka 5 mg/den (u kavkazské populace 10 mg/den), dávka 40 mg/den je u asijské populace kontraindikována. Za tímto doporučením stojí zjištění, že u Japonců, Číňanů, Filipínců, Vietnámců a Korejců byla zaznamenána až dvojnásobná systémová expozice rosuvastatinu oproti pacientům kavkazské a černošské populace. Rosuvastatin se metabolizuje z 10% v játrech pomocí

cytochromálního systému P450, hlavně enzymem CYP2C9, 90 % léčiva se vylučuje ledvinami v nezměněné formě. Rosuvastatin není ani inhibitor ani induktor cytochromálních enzymů jako jiné statiny a sám je jen slabým substrátem. Jeho farmakokinetika je však ovlivněna aktivitou transportérových systémů, především pak OATP1B1 a OATP1B3 (organic anion transporting polypeptide), které transportují rosuvastatin do hepatocytů a BCRP (breast cancer resistance protein) transportující jej z hepatocytů do žluči. Právě alelové varianty v genech kódujících uvedené transportéry jsou zodpovědné za tyto farmakokinetické odlišnosti.^{7/}

KDE NAJÍT AKTUÁLNÍ FARMAKOGENETICKÉ INFORMACE

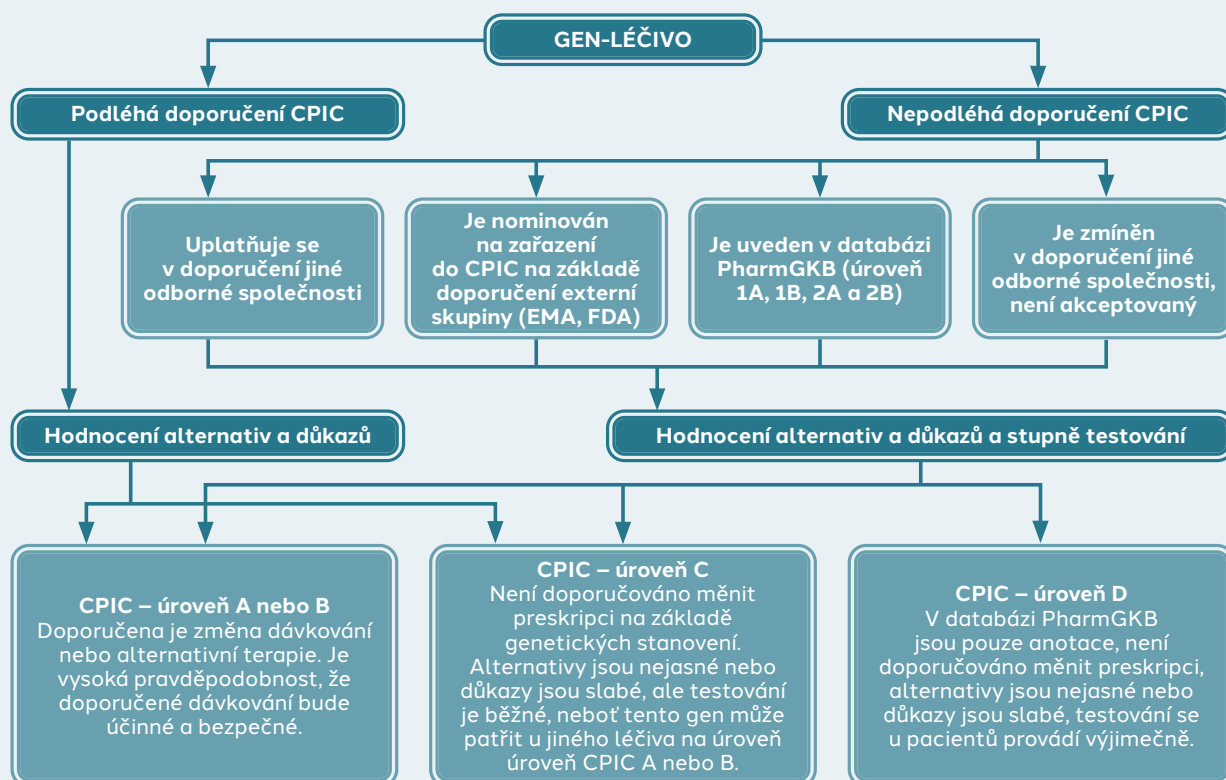
Farmakogenetika a farmakogenomika jsou obory velmi rychle se rozvíjející. Každý den přibývají nové publikace řešící desítky genových polymorfismů ovlivňujících farmakoterapii, které tuto problematiku řeší rozdílnými metodickými přístupy. Není jednoduché najít v záplavě informací ty nejrelevantnější. Proto byla vytvořena Databáze farmakogenetických a farmakogenomických poznatků **PharmGKB** (Pharmacogenetic and Pharmacogenomic Knowledge Base, www.pharmgkb.org) s cílem nabídnout lékařům a klinickým farmaceutům co nejdokonalejší zdroj informací o interakcích mezi genetickou variabilitou a lékovou odpovědí. Databáze není placená a lze tu najít informace o konkrétních genových polymorfismech, jejich významu pro klinickou praxi a dopadu na farmakoterapii konkrétního léčiva. Je pravidelně aktualizovaná a obsahuje farmakogenetické informace o léčivech schválených americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA), Evropskou agenturou pro léčivé přípravky (EMA), Švýcarskou agenturou pro terapeutické produkty (Swissmedic), Agenturou pro léčiva a zdravotnické prostředky v Japonsku (PMDA) a úřadem Health Canada/Santé Canada (HC/SC).

Ukazuje se, že jednou z překážek implementace výsledků farmakogenetického testování do klinické praxe je obtížnost

převodu výsledků genetických laboratorních testů do použitelných rozhodnutí o změně dávkování dotčených léčivých přípravků. Proto v roce 2009 vzniklo Konsorcium pro zavádění farmakogenetických poznatků do klinické praxe **CPIC** (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) jako společný projekt mezi PharmGKB a Farmakogenomickou výzkumnou sítí (Pharmacogenomics Global Research Network, PGRN). Toto mezinárodní konsorcium je tvořeno dobrovolníky a malým počtem specializovaného personálu. Tito lidé vytvářejí, spravují, pravidelně aktualizují a zveřejňují na důkazech založená doporučení pro úpravu farmakoterapie nebo změnu dávkování léčiv na základě znalosti genetických dat pacientů pro ty lékaře, kteří mají přístup k preventivnímu genetickému testování. Odborná doporučení (guidelines), která konsorcium CPIC vydává, jsou volně dostupná, mají standardizovaný formát, používají jednotnou terminologii a zahrnují rovněž informace o kvalitě existujících klinických důkazů, kterými jsou tato doporučení podpořena. Součástí informace je i klinické doporučení pro lékaře. Prioritně jsou vypracovávána odborná doporučení pro takové dvojice GEN-LÉČIVO, která splňují konsorciem nastavená kritéria, jako jsou například závažnost klinických důsledků v případě, že se při preskripci nezohlední genetická informace, frekvence výskytu vysoce rizikových genetických variant v populaci nebo existence jiných farmakogeneticky zaměřených doporučení odborných společností (viz **obrázek 1**).

V současné době je v databázi CPIC 26 klinických doporučení^{9/}, která lze vyhledávat podle léčiva nebo genu. Konkrétní doporučení k úpravě dávkování jsou pak uvedena v hlavní publikaci (Most recent guideline publication). Seznam publikovaných doporučení CPIC uvádí **tabulka 1**. Všechna odborná doporučení zveřejněná na webové stránce CPIC (www.cpicpgx.org) jsou recenzována a publikována v předních vědeckých časopisech (ve spolupráci s Clinical Pharmacology and Therapeutics) a jsou pravidelně aktualizována. Tato doporučení CPIC jsou rovněž indexována v PubMed jako klinická doporučení (clinical guidelines) schválená

Obr. 1 Úvahy rozhodující o přiřazení úrovně CPIC (CPIC level) pro dvojice GEN-LÉČIVO



ASHP (American Society of Health System Pharmacists) a ASCPT (American Society for Clinical Pharmacology & Therapeutics) a je na ně odkazováno v databázích ClinGen (Clinical Genome Resource) a PharmGKB.

Na webové stránce konsorcia CPIC lze nalézt celkem 518 významů týkajících se konkrétních dvojic GEN-LÉČIVO. Ke každé této dvojici je uvedena informace o významnosti jejich asociace v klinickém kontextu (CPIC level), zohledněna je úroveň klinických důkazů (PharmGKB Level of Evidence), která je dána počtem prací anotovaných ve PharmGKB potvrzujících asociaci mezi variantní alelou a fenotypovým projevem léčiva a typem dokumentace, přičemž nejvyšší úroveň má nekompletní kazuistika, nejvyšší kontrolovaná farmakogenetická studie. U každé dvojice GEN-LÉČIVO je rovněž uvedena informace pro lékaře týkající se nezbytnosti provést genetické testování (PGx on FDA Label):

Testing required: Genetické testování je vyžadováno

Testing recommended: Genetické testování je doporučováno

Actionable pharmacogenetic testing: Genetické testování přináší klinicky využitelné informace

Informative pharmacogenetic testing: Genetické testování má informativní charakter

Pokud je léčivo asociováno s více geny, je řešena asociace, síla důkazů a klinický dopad pro každý gen zvlášť. Každá dvojice GEN-LÉČIVO je na základě těchto informací zařazena do CPIC úrovně A, B, C nebo D, případně mezistupně A/B nebo B/C. Definice jednotlivých úrovní CPIC v klinickém kontextu jsou uvedeny v tabulce 2. U 249 dvojic je status označení úrovně CPIC již finální, zatímco u 269 dalších dvojic je toto označení a tedy zařazení dvojice do příslušné skupiny dle klinické významnosti vzájemné asociace pouze prozatímní a může být na základě dalších farmakogenetických dat změněno. Pouze pro dvojice GEN-LÉČIVO úrovně CPIC A a B existují dostatečné vědecké důkazy pro doporučení alespoň jednoho preskripčního opatření. U dvojic úrovně CPIC C a D se nepředpokládá, že by existovaly dostatečné důkazy pro doporučení změny v preskripci na základě genetického testování.

Podle současných doporučení CPIC a FDA je genetické testování před zahájením farmakoterapie:

- **VYŽADOVÁNO** u těchto léčiv: abakavir, karbamazepin, ivakafator, peglotikáza*, rasburikáza, primachin, tafenochin*, siponimod, eliglustat, pimoziď*, tetrabenazin, valproová kyselina, ve-laglugluceráza alfa, divalproex sodný*, kyselina karglumová.
- **DOPORUČENO** je provedení genetického testování u léčiv: alopurinol, azathioprin, merkaptopurin, thioguanin, kapecitabin, oxkarbazepin* a irinotekan.

* léčiva v současné době v ČR neregistrována

Tab. 1 Seznam publikovaných doporučení CPIC

GEN-LÉČIVO	úroveň CPIC	Status
HLA-B – abakavir	A	publikováno
HLA-B – alopurinol	A	publikováno
HLA-B/HLA-A – karbamazepin/oxkarbazepin	A	publikováno
CFTR – ivakafator	A	publikováno
CYP2B6 – efavirenz	A	publikováno
CYP2C9, HLA-B – fenytoin	A	publikováno
CYP2C9 – NSA (celecoxib, flurbiprofen, diklofenak, aj.)	A	publikováno
CYP2C9, VKORC1, CYP4F2 – warfarin	A	publikováno
CYP2C19 – IPP (esomeprazol, omeprazol)	A	publikováno
CYP2C19 – klopidogrel	A	publikováno
CYP2C19 – vorikonazol	A	publikováno
CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6 – antidepressiva SSRI, SNRI a další	A	publikováno
CYP2D6 – atomoxetin	A	publikováno
CYP2D6 – ondansetron/tropisetron	A	publikováno
CYP2D6 – opioidy	A	publikováno
CYP2D6 – tamoxifen	A	publikováno
CYP2D6, CYP2C19 – tricyklická antidepressiva (ABCB1 bude hodnocen po aktualizaci doporučení)	A	publikováno
CYP3A5 – takrolimus	A	publikováno + probíhá upgrade
DPYD – fluorouracil/kapecitabin	A	publikováno + probíhá upgrade
G6PD – rasburikáza	A	publikováno
IFNL3 – peginterferon alfa-2a	A	publikováno
MTRNR1 – aminoglykosidy	A	publikováno
RYR1, CACNA1S – inhalační anestetika	A	publikováno
SLCO1B1, ABCG2, CYP2C9 – statiny	A	publikováno
TPMT, NUDT15 – thiopuriny	A	publikováno + probíhá upgrade
UGT1A1 – atazanavir	A	publikováno

IPP – inhibitory protonové pumpy; NSA – nesteroidní antiflogistika; SNRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu; SSRI – inhibitor zpětného vychytávání serotoninu
Upraveno podle ^{9/}

Tab. 2 Definice úrovní pro dvojice GEN-LÉČIVO podle CPIC

Úroveň CPIC	Klinický kontext	Úroveň důkazů	Síla doporučení
A	Genetické informace by měly být použity ke změně preskripce přípravku	Převaha důkazů ve prospěch změny preskripce je vysoká nebo střední	Doporučeno udělat alespoň jednu středně závažnou nebo zásadní změnu v preskripci
B	Genetické informace by mohly být použity ke změně preskripce přípravku, je extrémně pravděpodobné, že alternativní terapie/dávkování budou stejně účinné a bezpečné jako dávkování bez genetického podkladu	Převaha důkazů ve prospěch změny předepisování je slabá, s malým počtem rozporuplných dat	Doporučena volitelná změna v preskripci
C	Publikované studie poskytují rozdílnou úroveň evidence, nedoporučují se žádné změny preskripce	Úrovně důkazů se mohou lišit	Nedoporučena žádná změna v preskripci
D	Publikováno málo studií, slabá evidence nebo rozporuplná data	Úrovně důkazů se mohou lišit	Nedoporučena žádná změna v preskripci

CPIC – Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium
Upraveno podle ^{10/}

Genetické testování před zahájením farmakoterapie je tedy většinou vyžadováno v těch případech, kdy specifický genotyp znamená zvýšené riziko závažných nežádoucích účinků léčivého přípravku nebo je daná farmakoterapie určena k léčbě diagnózy podmíněné přítomností konkrétního genotypu a před zahájením léčby je proto nutné potvrdit smysluplnost terapie.

FARMAKOGENETIKA JAKO VÝCHODISKO PERSONALIZOVANÉ A PRECIZNÍ MEDICÍNY

Farmakogenetika nabízí data, s pomocí nichž lze farmakoterapii personalizovat. Personalizovaná medicína bývá často definována jako „medicína šitá na míru“ nebo-li správná diagnostika a správná léčba pro správného pacienta ve správném čase. Personalizace medicíny však není jen o respektování genových polymorfismů při výběru léčiva a úpravě dávkování. Precizní medicína, obecně považovaná za obdobu personalizované nebo individualizované medicíny, je medicínský model s novým přístupem k léčbě a prevenci nemocí, který bere v úvahu individuální variabilitu v genech, prostředí a životním stylu každého člověka.^{11-13/} V klinických rozhodnutích o prevenci, diagnostice a léčbě onemocnění využívá tedy výsledky genetických, molekulárních nebo buněčných analýz jednotlivých pacientů. Tento přístup pak umožňuje lékařům a výzkumníkům přesněji předvídat, které léčebné a preventivní strategie pro konkrétní onemocnění budou fungovat u konkrétní skupiny lidí. Je to v kontrastu s univerzálním přístupem, ve kterém jsou strategie léčby a prevence nemocí vyvíjeny pro průměrného člověka, s menším ohledem na rozdíly mezi jednotlivci.

Iniciativa Precision Medicine (Precizní medicína) je dlouhodobý výzkumný projekt, na kterém se podílejí Národní instituty zdraví (NIH) Spojených států amerických a několik dalších výzkumných center. Tato iniciativa má krátkodobé i dlouhodobé cíle. Krátkodobé cíle zahrnují rozšíření Precizní medicíny v oblasti výzkumu malignit. Výzkumníci z Národního onkologického institutu (NCI) předpokládají, že využijí rozšířené znalosti genetiky a biologie malignit k nalezení nových, účinnějších způsobů léčby různých forem tohoto onemocnění. Dlouhodobé cíle se zaměřují na zavedení principů Precizní medicíny do všech oblastí zdravotní péče. Za tímto účelem NIH zahájil studii známou jako výzkumný program „All of Us“, zahrnující kohortu nejméně jednoho miliónu dobrovolníků z celých Spojených států. Účastníci poskytují genetické údaje, biologické vzorky a další informace o svém zdraví. Otevřené sdílení dat je podpořeno tím, že účastníci mohou během studie přistupovat ke svým zdravotním informacím a také k výzkumu, který jejich data využívá. Výzkumníci mohou tyto údaje využít ke studiu široké škály nemocí s cílem lépe předpovídat riziko onemocnění, pochopit, jak nemoci vznikají a nalézt lepší způsoby pro diagnostiku a léčbu.^{14/}

PODĚKOVÁNÍ

Děkujeme doc. RNDr. Ladislavě Bartošové, Ph.D. za přípravu tématu pro toto vydání



LITERATURA

1. Phillips T. Genetic Polymorphism—Different Does Not Mean Mutated. ThoughtCo, 2021 Aug9. Dostupné na <https://www.thoughtco.com/genetic-polymorphism-what-is-it-375594>
2. Anzenbacher P, Nekvindová J. Personalizovaná medicína – současná praxe a přísliby do budoucna. Klin Farmakol Farm 2012; 26(3): 123–125.
3. SmPC Mayzent 2 mg tbl flm 28. Revize textu 30.6.2020. Dostupné na: <https://www.sukl.cz>
4. SmPC Imuran 50 mg tbl flm 100. Revize textu 6. 10. 2023. Dostupné na: <https://www.sukl.cz>
5. Shabbir A, et al. Pharmacogenomics of Drug Metabolizing Enzymes and Transporters: Relevance to Precision Medicine, Genomics, Proteomics & Bioinformatics 2016; 14(5): 298–313.
6. Pavlík T. Variabilita lékové odpovědi na základě etnicity. Remedia 2018; 28: 311–317.
7. SmPC Delipid Plus 10 mg/20 mg cps dur. Revize textu 6. 11. 2023. Dostupné na: <https://www.sukl.cz>
8. Prioritization of CPIC guidelines. Dostupné na: <https://cpicpgx.org/prioritization-of-cpic-guidelines/>
9. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Guidelines. Dostupné na: <https://cpicpgx.org/guidelines/>
10. Level Definitions for CPIC Genes/Drugs. Dostupné na <https://cpicpgx.org/prioritization/#cpicLevels>
11. The Precision Medicine Initiative. Dostupné na <https://www.nih.gov/sites/default/files/research-training/initiatives/pmi/pmi-infographic.pdf>
12. Lu YF, et al. Personalized medicine and human genetic diversity. Cold Spring Harb Perspect Med 2014; 4(9): a008581.
13. National Human Genome Research Institute. Precision Medicine. Dostupné na: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Precision-Medicine>
14. MedlinePlus. What is the Precision Medicine Initiative? Dostupné na: <https://medlineplus.gov/genetics/understanding/precisionmedicine/initiative/>

Farmakoterapeutické informace, nezávislý lékový bulletin pro lékaře a farmaceuty, vychází jako měsíčník (letní dvouměsíčník). Je členem Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB) od roku 1996. Jeho záměrem je předkládat kvalitní, aktuální a nezávislé odborné informace. Témata jsou připravena vybraným odborníkem, rukopisy procházejí redakčním zpracováním, odbornou oponenturou členů Redakční rady a nezávislým recenzním řízením. Poděkování patří všem zúčastněným.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv. Na domovské stránce www.sukl.cz jsou v sekci Publikáční činnost dostupné v elektronické podobě. V tištěné podobě jsou dále pravidelnou přílohou Časopisu českých lékařů.

Odborná redakce: Mgr. Dagmar Dolinská, PharmDr. Kateřina Viktorová, MUDr. Tomáš Boráň

Redakční rada: prof. MUDr. Filip Málek, Ph.D., Kardiologie Nemocnice na Homolce; doc. MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; doc. MUDr. Jiří Slíva, Ph.D., Ústav farmakologie 3. LF UK; prof. MUDr. Jaroslav Živný, DrSc., člen výboru Spolku českých lékařů v Praze

Kontakt na redakci: e-mail: redakcefi@sukl.cz; **Korespondenční adresa:** Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

ISSN 1211-0647