

ФАРМАКОГЕНЕТИКА

Лекция №8



ПЛАН ЛЕКЦИИ

1. Определение понятий (фармакотипирование, генотипирование, фармакогенетика, фармакогеномика)
2. Метаболизм лекарств
3. Фазы детоксикации
4. Химические реакции биотрансформации
5. Индукция ферментов биотрансформации
6. Генетический полиморфизм ферментов
7. Взаимодействие цитохромов с лекарствами
8. Генетический полиморфизм и фармакотерапия
9. Чиповый метод анализа генетического полиморфизма



ИСТОРИЯ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ

1955 – Описаны семейные случаи гемолитической анемии при применении примаквина.

1957 – Признание генетической природы индивидуальной чувствительности к лекарствам (А. Мотульский, В. Калов).

1958 – Введение термина «фармакогенетика» (Ф.Фогель).

1962 – Издание первой книги по фармакогенетике – (В Калов).

1977 – Установление генетической природы (полиморфизмом гена *CYP2D6*) скорости метаболизма противотуберкулезного препарата дебризоквина.

1980 – Установление связи между токсичностью меркаптопурина и дефицитом фермента тиопуринтрансферазы.

1987 – Описание полиморфизма гена *CYP2C9*.

1990 – Исследование ассоциаций генетического полиморфизма с эффективностью лекарственной терапии.

2000 – Внедрение фармакогенетических тестов в клиническую практику.

2004 – Практическое применение первого фармбиочипа (одобрено FDA).

2007 – Первый генетический тест на чувствительность к антикоагулянту варфарину (одобрено FDA).



В. Г. Кукес

МЕТАБОЛИЗМ

лекарственных средств:
клинико-
фармакологические
аспекты



ОРГАНИЗМ И ЛЕКАРСТВО

Фармакокинетика – абсорбция, распределение, метаболизм и выведение лекарства

Фармакодинамика – взаимоотношение между концентрацией, местом действия и эффектом

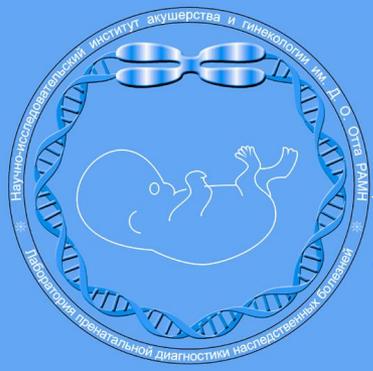
Фенотипирование лекарства - прямой метод определения активности лекарства по фармакокинетике субстрата

Генотипирование - анализ полиморфизмов генов, определяющих метаболизм лекарства

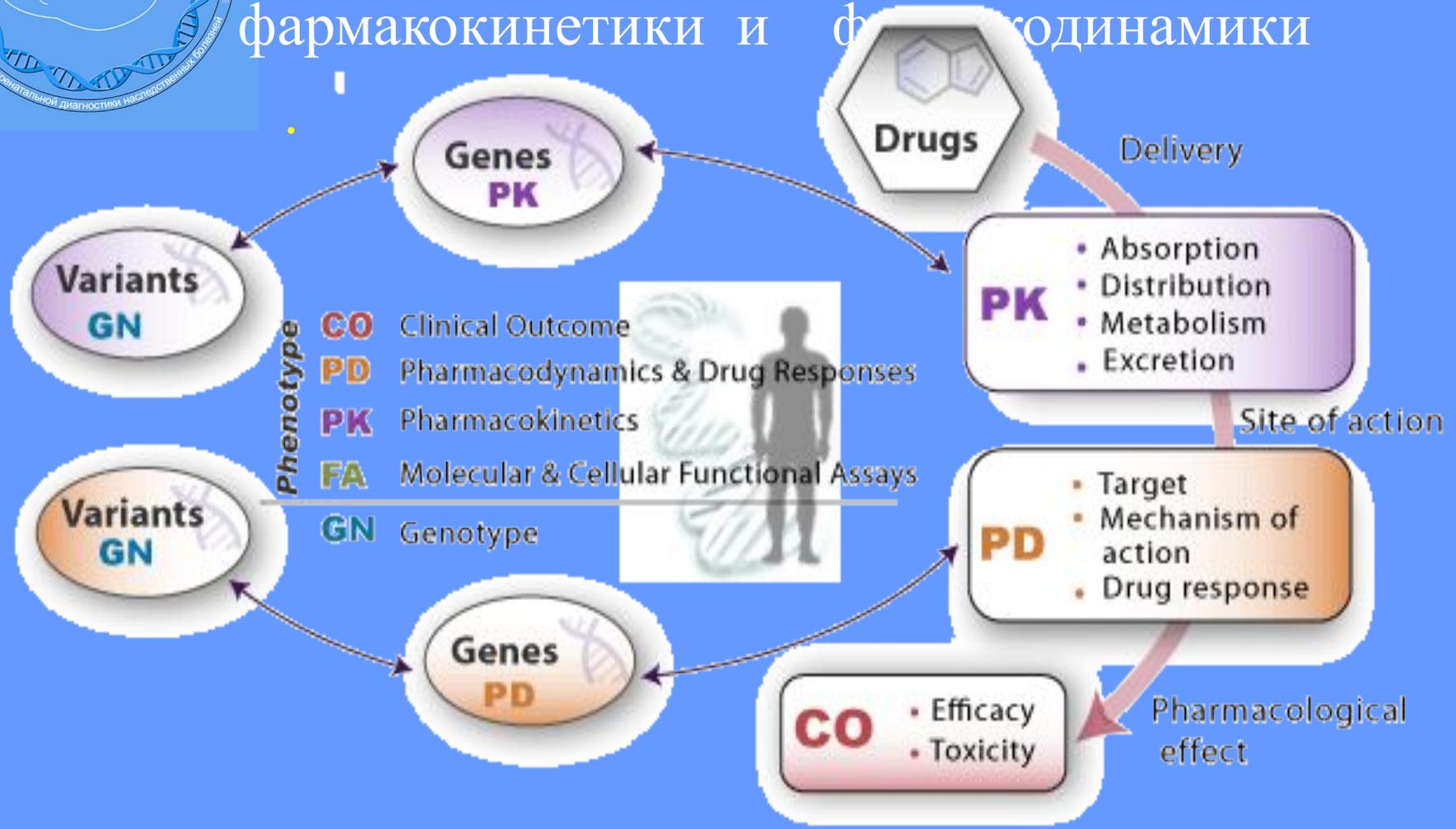
Генетическая гетерогенность - генный полиморфизм

Фармакогенетика – индивидуальная реакция на лекарства

Фармакогеномика – союз функциональной геномики и молекулярной фармакологии



Фенотипические эффекты лекарств в зависимости от функции генов фармакокинетики и фармакодинамики



Первый генетический тест , одобренный FDA май 2007г.
 (CYP2C9 и VKORC1) на прием антикоагулянта -Варфарина



Метаболизм лекарств

Лекарства с высоким печеночным клиренсом:

аминазин, аспирин, кортизон, морфин,
резерпин, метопролол, метилтестостерон, и др.

Лекарства с низким печеночным клиренсом:

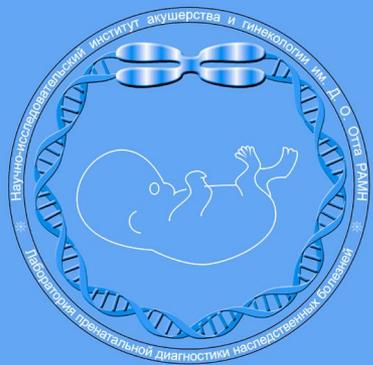
теофеллин, парацетомол

По скорости метаболизма лекарств различают:

«Экстенсивные» метаболитаторы- норма

«Медленные» метаболитаторы – сниженная

«Быстрые или сверхактивные» метаболитаторы



ФАЗЫ ДЕТОКСИКАЦИИ

Фаза I

Несинтетические реакции

(пролекарство – лекарство)

Оксидазы со смешанной функцией

Реакции восстановления и гидролиза

Фаза II

Синтетические реакции

Конъюгация ЛС через метаболически активные радикалы (фазы I)

Возможен метаболизм ЛС только за счет ферментов Фазы I или Фазы II



ОСНОВНЫЕ ФАЗЫ ДЕТОКСИКАЦИИ

ФАЗА I

ЦИТОХРОМЫ
P450
ЭПОКСИД
ГИДРОЛАЗЫ
И
ДР.

ЛЕКАРСТВА,
ПИЩА,
КАНЦЕРОГЕНЫ,
ЗАГРЯЗНЕНИЕ
ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ

АКТИВАЦИЯ
КСЕНОБИОТИКОВ С
ОБРАЗОВАНИЕМ
АКТИВНЫХ
ПРОМЕЖУТОЧНЫХ
ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫХ
МЕТАБОЛИТОВ

ФАЗА II

ГЛОТАТИОН -
ТРАНСФЕРАЗЫ
N- АЦЕТ. Д
ТРАНСФЕРАЗЫ
UDP- ГЛЮКОЗОН -
СУЛЬФОТРАНСФЕРАЗЫ
И
ДР.

ПРЕОБРАЗОВАНИЕ
АКТИВНЫХ
ПРОМЕЖУТОЧНЫХ
ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫХ
МЕТАБОЛИТОВ В
ВОДОРАСТВОРИМЫЕ
НЕТОКСИЧНЫЕ
КОМПОНЕНТЫ

ФАЗА III

ВЫВЕДЕНИЕ
ВОДОРАСТВОРИМЫХ
НЕТОКСИЧНЫХ
КОМПОНЕНТОВ ИЗ
ОРГАНИЗМА



Сочетанное действие ферментов системы детоксикации обеспечивает обезвреживание тысяч ксенобиотиков, включая самые разные лекарства, Оно определяет индивидуальную реакцию организма и составляет основу персонифицированной фармакогенетики и фармакогеномики



ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ

ЭКСПОЗИЦИЯ **ФАЗА I**
активация

высокая **высокая**
 низкая

низкая **высокая**
 низкая

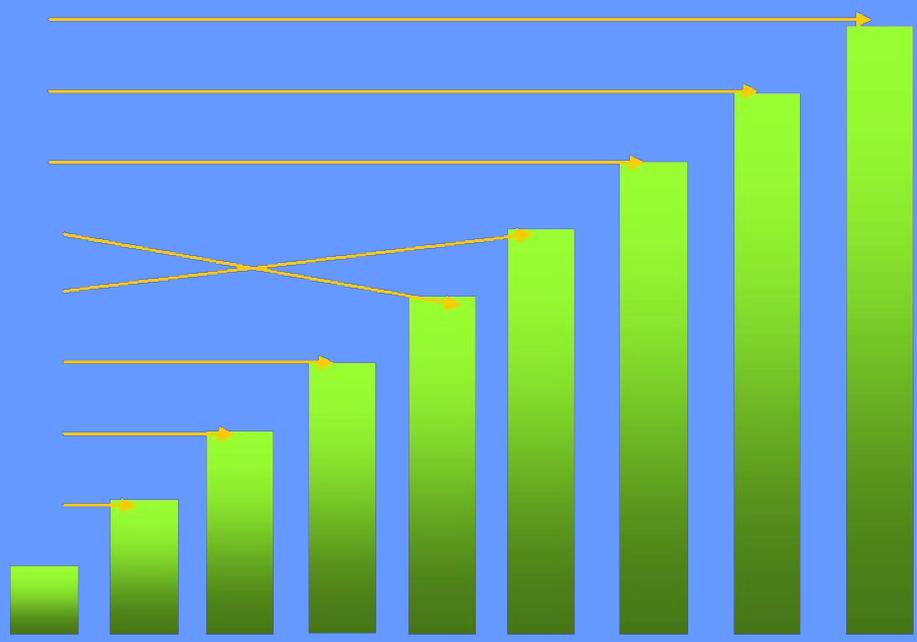
ФАЗА II
детоксикация

низкая
высокая

низкая
высокая

низкая
высокая

низкая
высокая



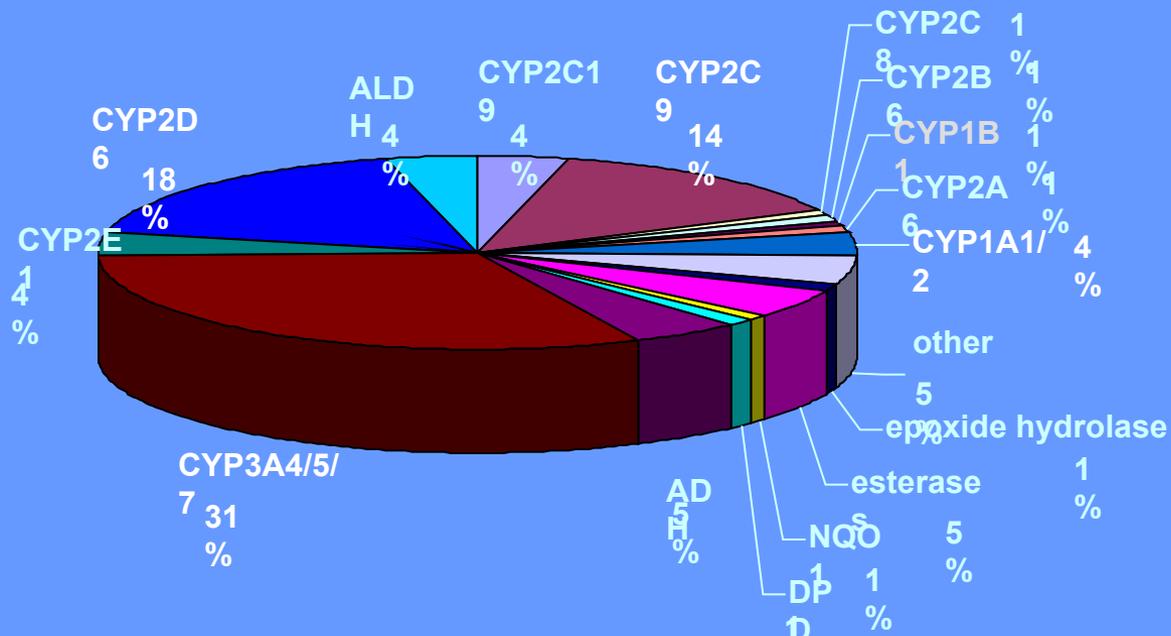
Риск развития патологии



Участие ферментов биотрансформации в метаболизме ксенобиотиков

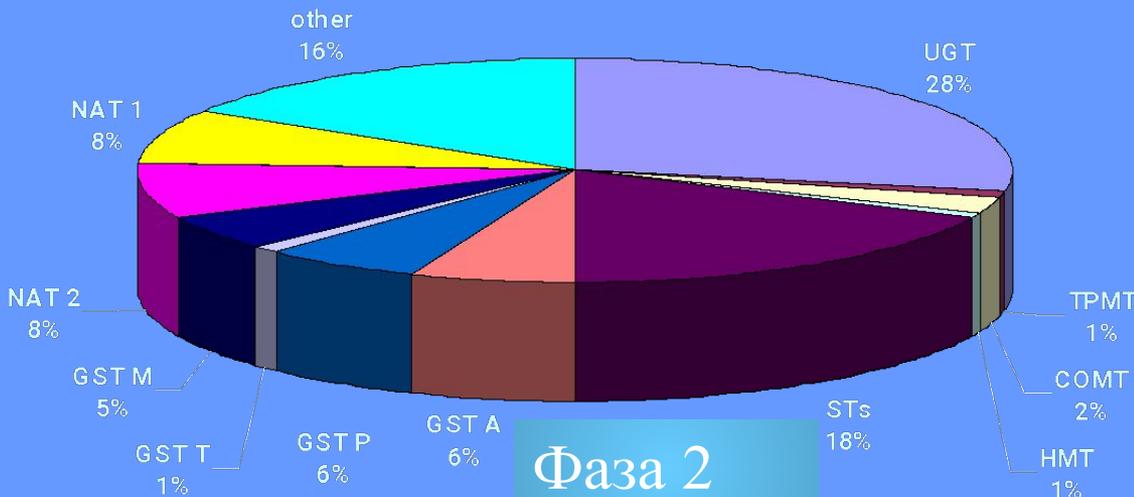
Е.В. Баранова

Фаза 1



53 гена P-450 семейства A,B,C,D,E

Фаза 2





Основные химические реакции биотрансформации проканцерогенов с участием генов метаболизма

Фаза I

Образование (1-3) или модификация (4-8) функциональных групп

1. Гидроксилирование ароматического кольца, алифатических цепей, аминов или амидо
2. Эпоксидация ароматического кольца или ненасыщенных олефинов
3. S-, N- и P-
4. O-, N- и окисление
5. Гидролиз эфиров или амидо
6. Окислительное деаминирование
7. Редукция эпоксидов, гидроксил-аминов, нитрозосоединений. N- и оксидов
8. N- и C-трансоксигенирование

Фаза II

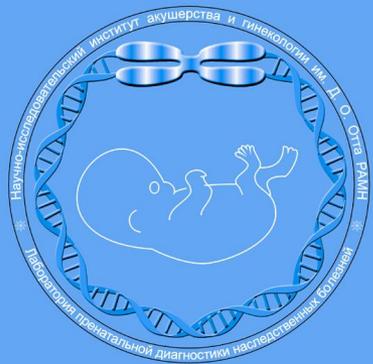
Реакции конъюгирования

1. Перенос ацетильных, метильных, сульфгидрильных, фосфорильных и глюкуронильных групп
2. Конъюгация с глутатионом



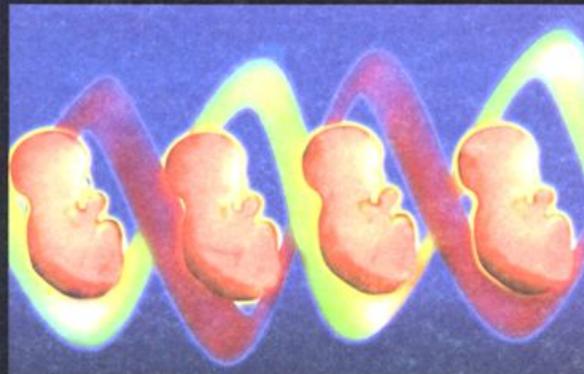
Индукция ферментов метаболизма

1. Фенобарбиталовый путь – активация промотора в регуляторной области гена
Аутоиндукция – сам ксенобиотик активатор фермента
2. Рифампицин-дексаметазоновый тип – взаимодействие индуктора с рецепторами-регуляторами транскрипции
3. Этаноловый тип – стабилизация молекулы фермента метаболизма путем образования комплекса с некоторыми ксенобиотиками

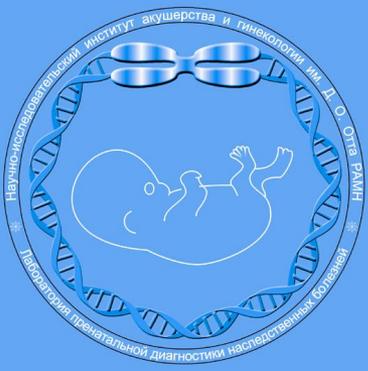


В.С. БАРАНОВ, Е.В. БАРАНОВА,
Т.Э. ИВАЩЕНКО, М.В. АСЕЕВ

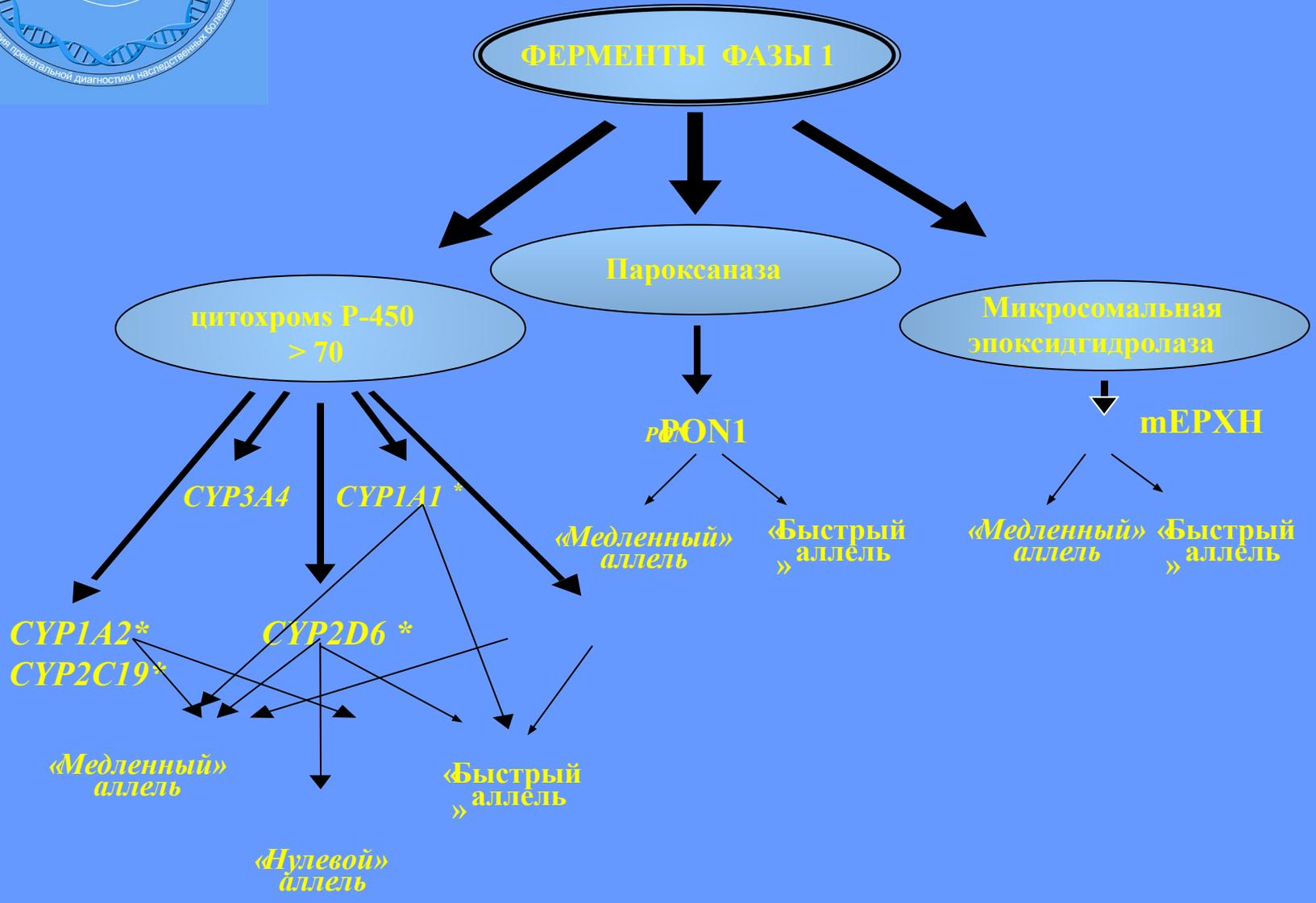
ГЕНОМ ЧЕЛОВЕКА И ГЕНЫ "ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ"



ВВЕДЕНИЕ В ПРЕДИКТИВНУЮ
МЕДИЦИНУ

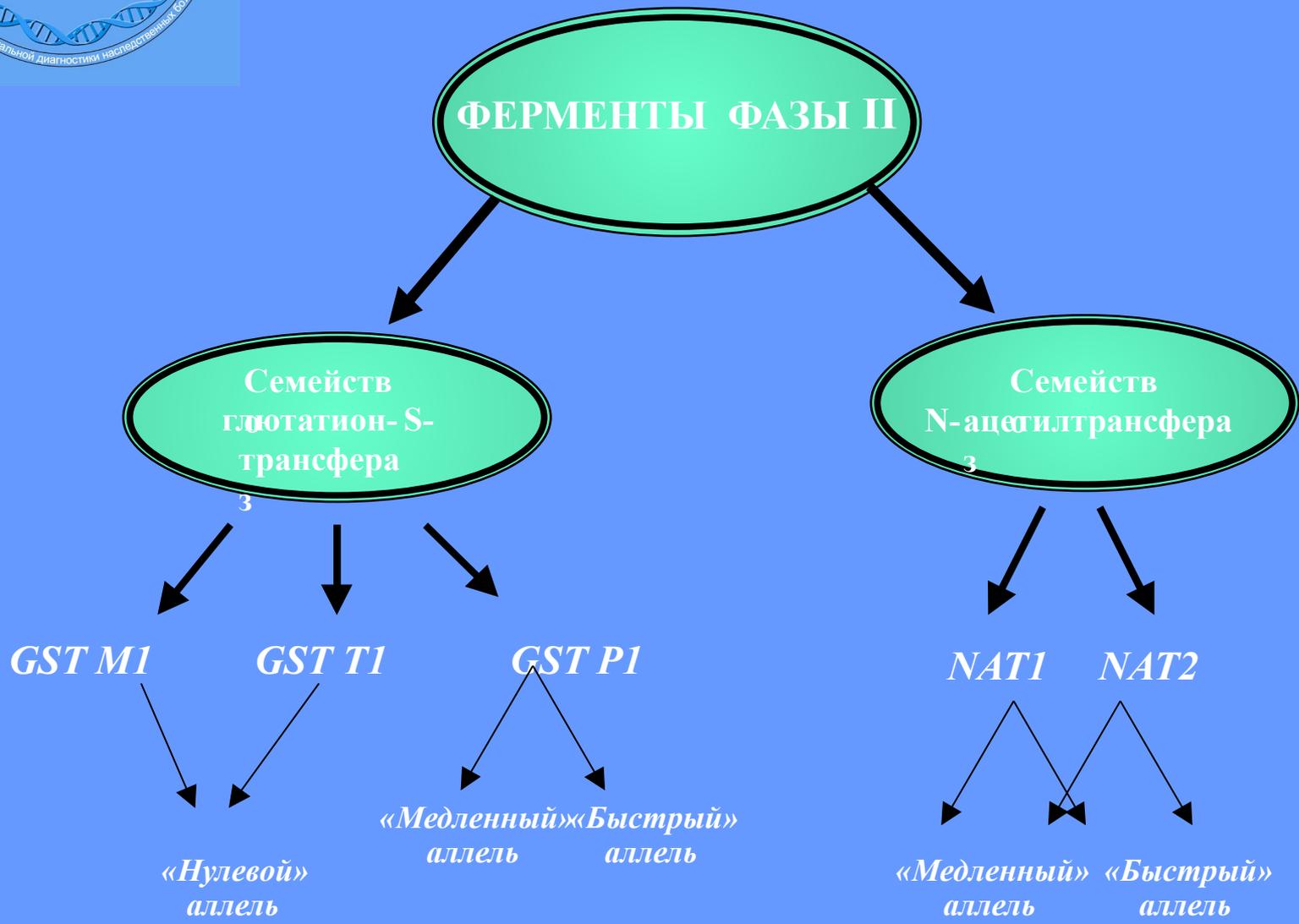


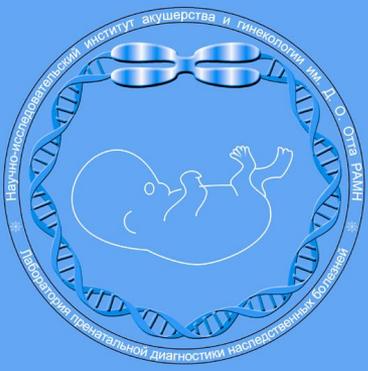
ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ФЕРМЕНТОВ СИСТЕМЫ ДЕТОКСИКАЦИИ ФАЗЫ I





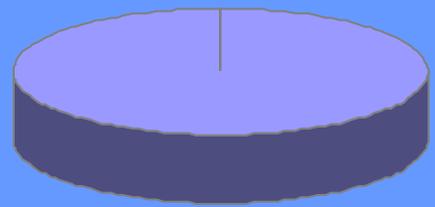
ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ФЕРМЕНТОВ СИСТЕМЫ ДЕТОКСИКАЦИИ ФАЗЫ II



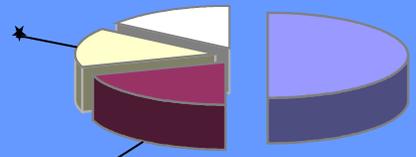


ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ РАЗЛИЧНЫХ ЦИТОХРОМОВ С ЛЕКАРСТВАМИ

P450



**CYP2C
9 &
CYP2C1
9 15%**



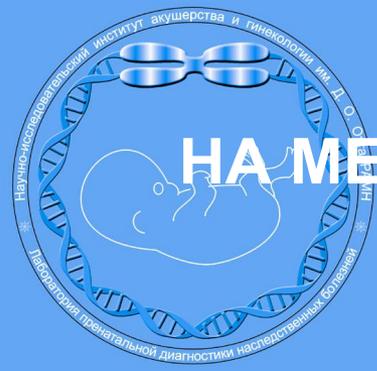
**CYP3A
4 50%**

**CYP2D
6 20%**

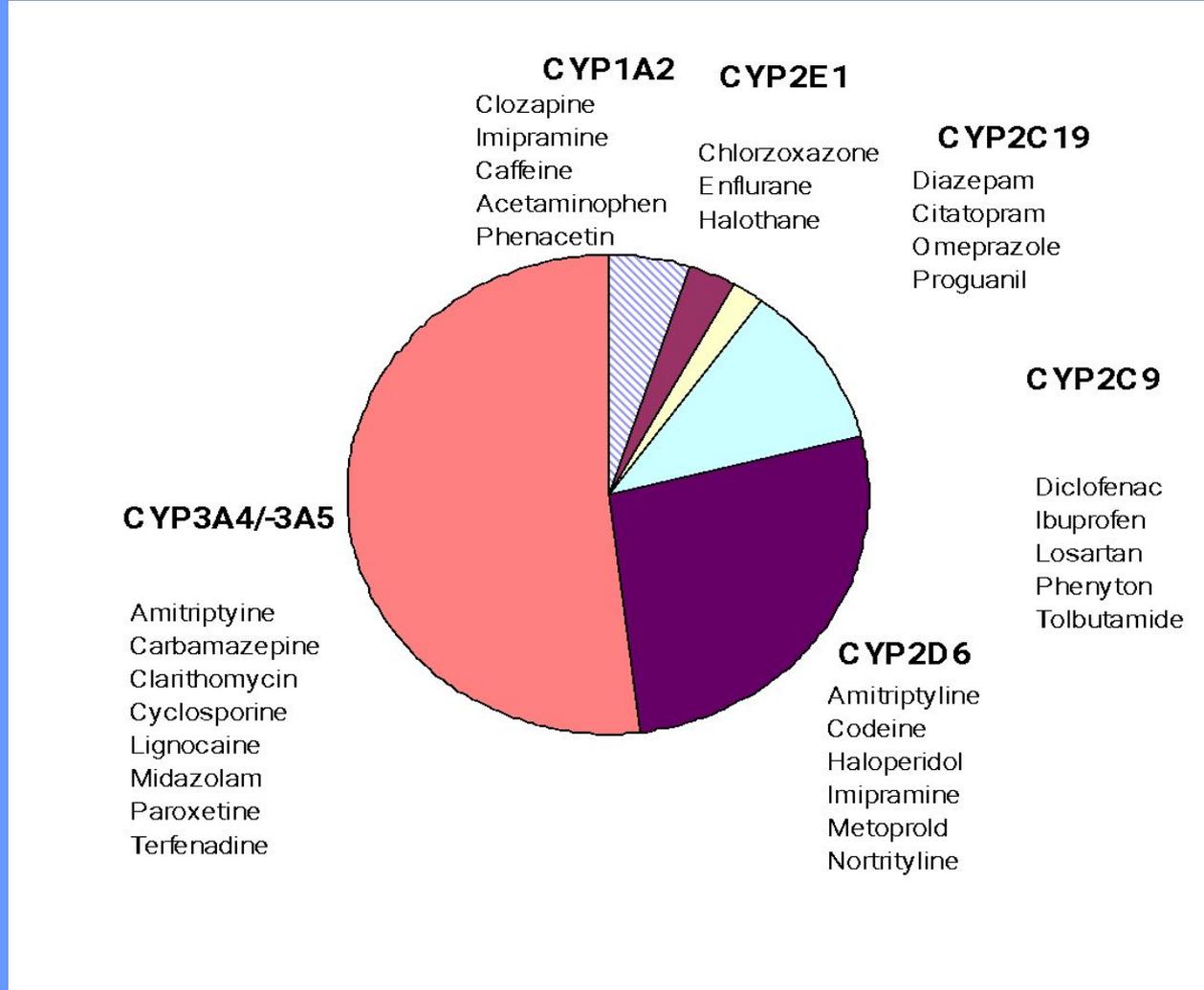
АНТИДЕПРЕССАНТЫ

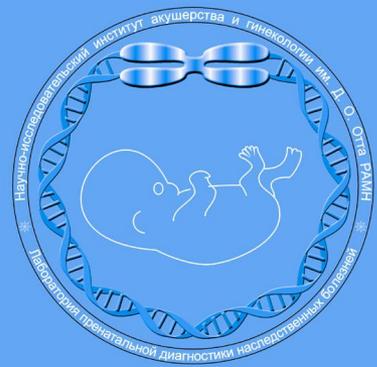
НЕЙРОЛЕПТИКИ

БЕТА-БЛОКАТОРЫ



ДЕЙСТВИЕ ЦИТОХРОМОВ НА МЕТАБОЛИЗМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ





Генетические механизмы индивидуальной чувствительности к лекарствам

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ:

изменение абсорбции - инотиазид – NAT2

превращение в активную форму кодеин –морфин –CYP 2D6

системные особенности метаболизма

конкуренция препаратов за фермент

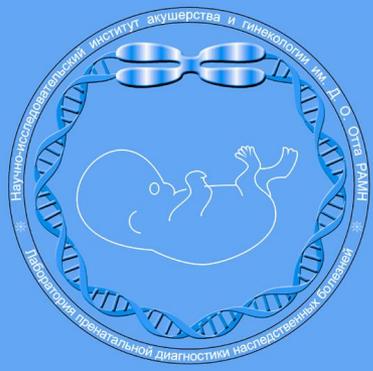
индукция ферментов метаболизма

индукция/ингибирование пищевыми продуктами

ФРАМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ:

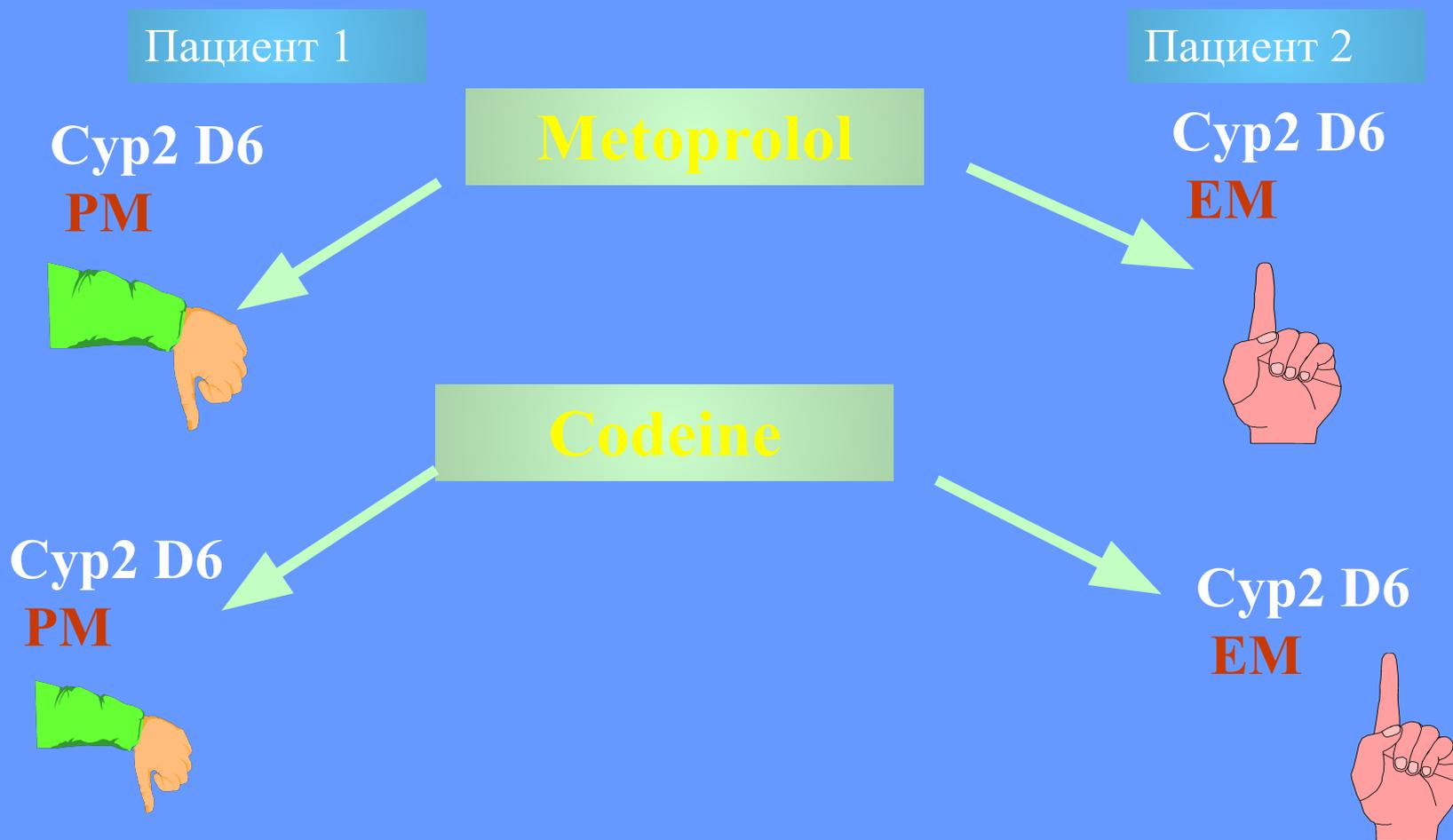
поступление /выведение препарата из клетки

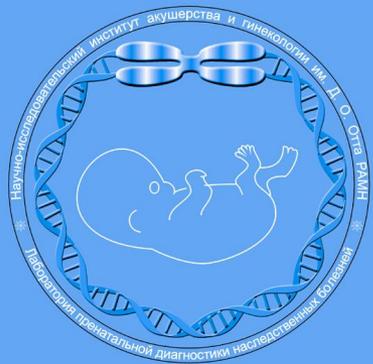
изменения в белках рецепторах



ГЕН - ЛЕКАРСТВО

Е.В.Баранова



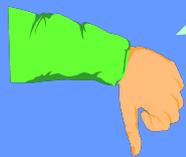


ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ГЕН - ЛЕКАРСТВО И ЛЕКАРСТВО - ЛЕКАРСТВО

Е.В.Баранова

Пациент 1

Cyp2 C19
PM



**diazepam +
omeprazol+**

Пациент 2

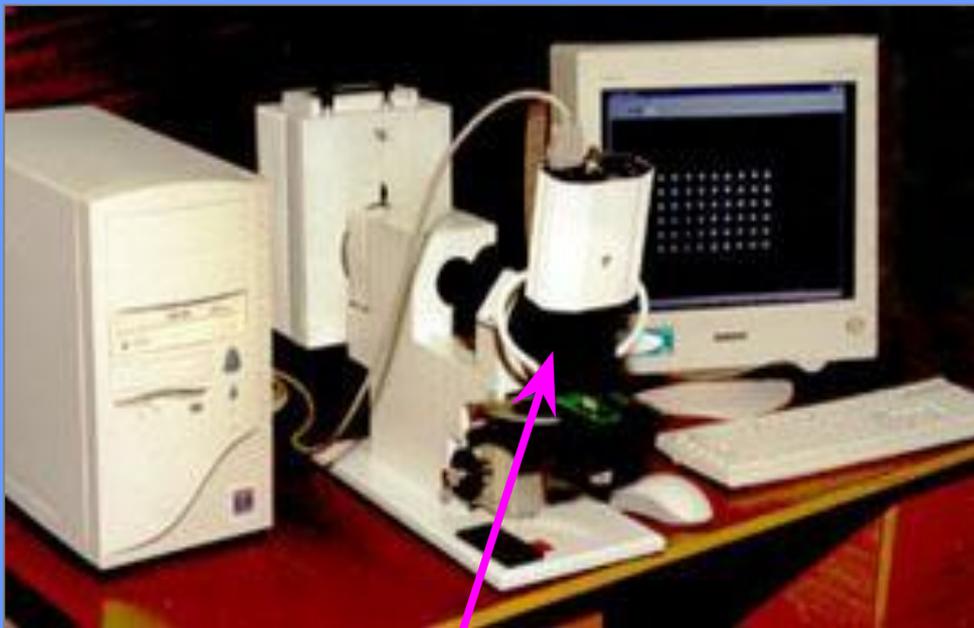
Cyp2 C19
EM



Анализаторы изображения

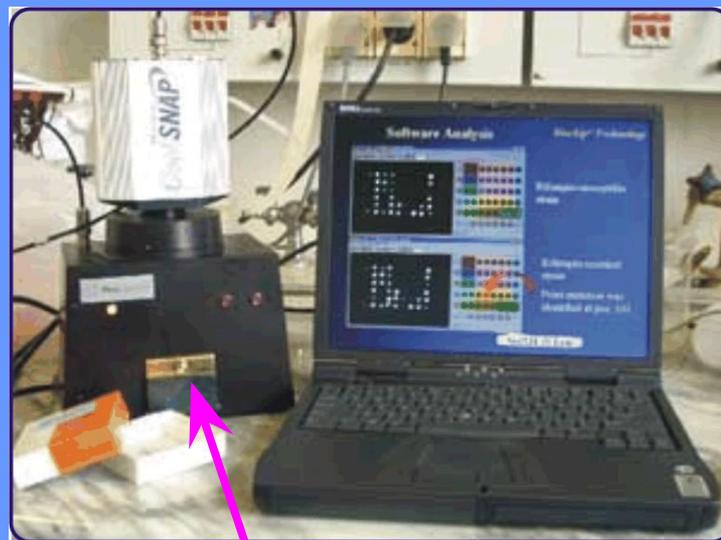
Результаты гибридизации регистрируются с помощью исследовательского (А) или портативного (Б) анализатора биочипов, соединенного с персональным компьютером

А

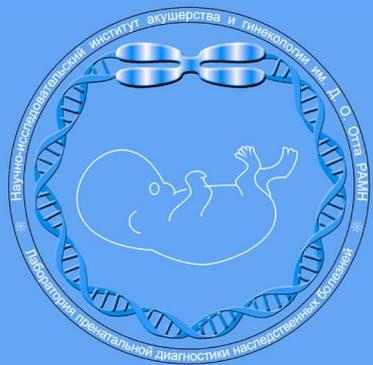


Исследовательский
анализатор

Б



Портативный анализатор



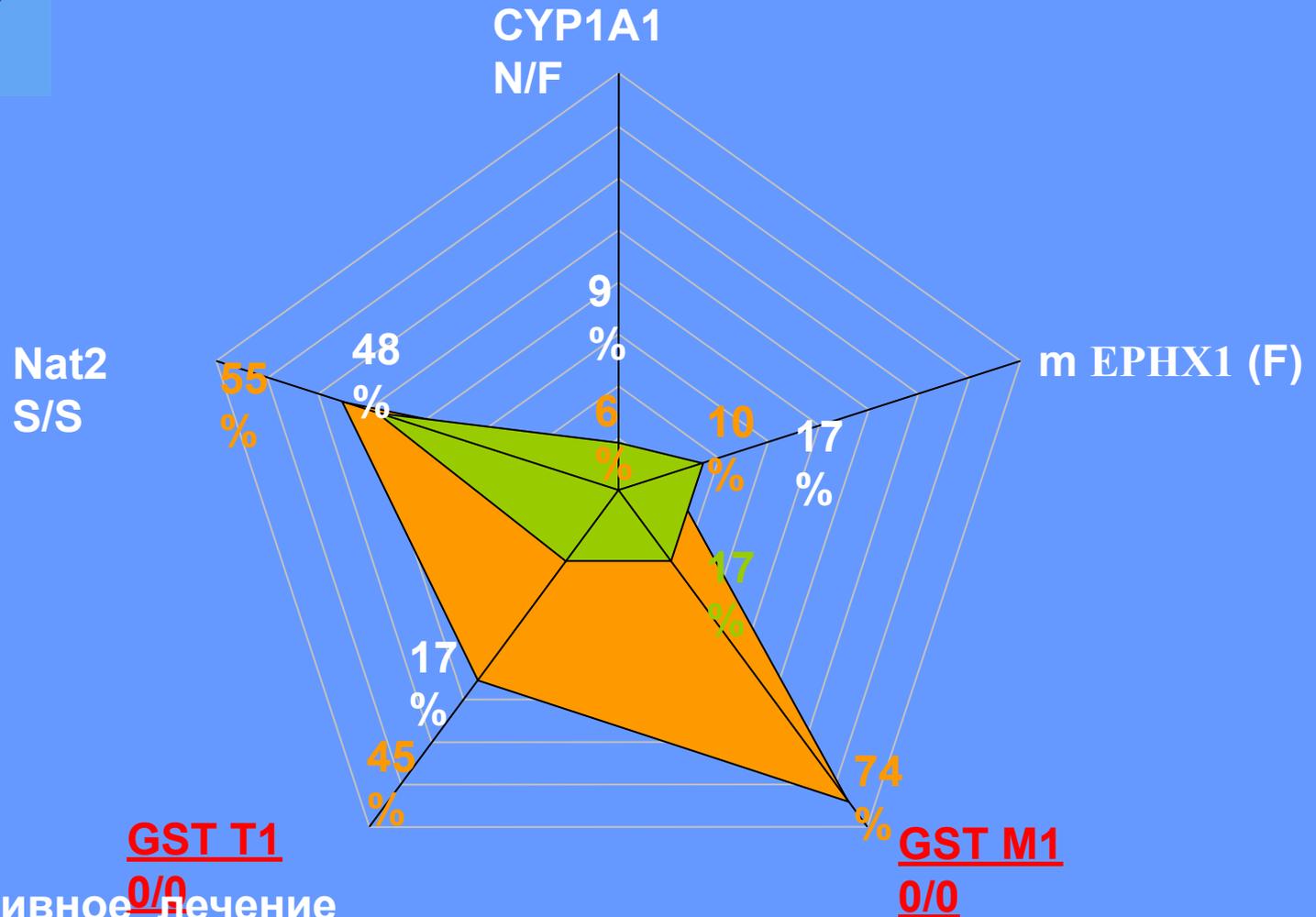
ФАРМАГЕН-БИОЧИП

14 мутаций в 8 генах метаболизма

Блок 1	CYP1A1	-	C4887A	A4889G	T6235C
	CYP2D6	-	G1934A	DelA2637	
Блок 2	GSTM1	-	0/0	0/+	+/+
	GSTT1	-	0/0	0/+	+/+
Блок-3	NAT2	-	481C>T	590 G>A	895G>A
	MTHFR	-	C677T		
Блок 4	CYP2C9	-	C430T	C61075T	
	CYP2C19	-	G681A		



Распределение мутантных генотипов CYP1A1, mEPHX1, GSTM1, GSTT1, NAT2 и эффективность лечения эндометриоза



■ эффективное лечение
■ неэффективное лечение



ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА

**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ
МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ (ГОРМОНАЛЬНОЙ)**

ТЕРАПИИ 1. Быстрая форма -CYP1A1,

**2. Функция. Ослабленная D CYP19, 3. Медленная форма
mEPHX1; 4. Нулевой вариант GSTM1 (0/0)**

**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ, БЛАГОПРИЯТНЫЕ ДЛЯ
ПРОГНОЗА ЛЕЧЕНИЯ :**

1. Медленные формы CYP1A1

2. «Генотип (TTTA)11 / (TTTA)11 , CYP19,

3. «быстрая форма» mEPHX1,

4 +/+ (или +/-) генотип GSTM1



ТПМТ-БИОЧИП

Структура и аллельные варианты гена *TPMT*.

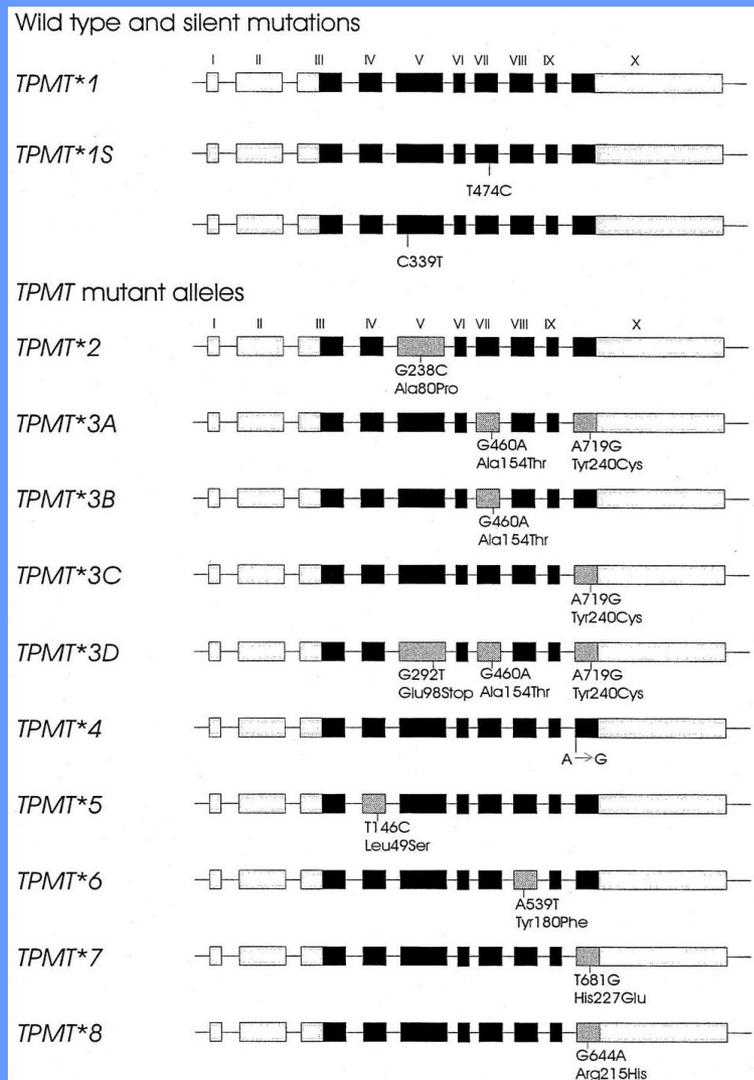
Ген *Thiopurine S-methyltransferase (TPMT)* локализован на хромосоме 6p22.3 и состоит из 9 интронов и 10 экзонов.

Белковый продукт гена *TPMT* инактивирует противоопухолевые препараты: меркаптопурин, азатиопурин, тиогуанин.

1 из 300 европейцев является гомозиготой по аллелю с очень низкой ферментной активностью по данному локусу.

~ 10 % индивидов - гетерозиготы по аллелю со средней белковой активностью.

~ 89% людей - гомозиготы по аллелю с высокой белковой активностью.



Фармакогенетические тесты фирмы

“Genex”



Лекарственный препарат	Ген	Однонуклеотидный полиморфизм
Абскавир - гиперчувствительность	HLA	rs3828917
Аминогликозиды – потеря слуха	MT-RNR1	1555A>G
Кофеин - метаболизм	CYP1A2	rs762551
Карбамазепин - гиперчувствительность	HLA Region	rs3909184 rs2844682
Клопидогрель - метаболизм	CYP2C19	rs4244285 rs4986893
Эстрогенсодержащие препараты – венозный тромбоз (только для женщин)	F5	Factor V Leiden
Метотрексат - токсичность	MTHFR	rs1801133
Статины – профилактика инфаркта миокарда	KIF6	rs20455
Статины - миопатия	SLCO1B1	rs4149056
Тамоксифен - метаболизм	CYP2D6	rs3892097
Варфарин - чувствительность	CYP2C9 VKORC1	rs1799853 rs1057910 rs9923231



Соавторы книги — сотрудники лаборатории пренатальной диагностики НИИ АГ им. Д. О. Отта СЗО РАМН
слева направо первый ряд: А. С. Плотов, М. В. Асеев,
В. С. Баранов, Т. Э. Иващенко, О. С. Плотов;
второй ряд: О. Н. Беспалова, Н. Ю. Швед,
М. А. Кошловская, Е. С. Вашукова

Под редакцией
В. С. Баранова

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПАСПОРТ — ОСНОВА ИНДИВИДУАЛЬНОЙ И ПРЕДИКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

Под редакцией
В. С. Баранова

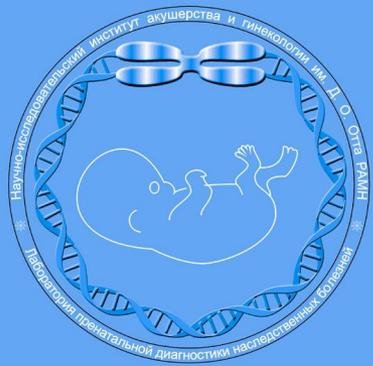
ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПАСПОРТ —
ОСНОВА ИНДИВИДУАЛЬНОЙ
И ПРЕДИКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ



ISBN 978-5-94869-084-1



5 783941 455014 1



- Персонализированная медицина
- Москва, Общественная палата



ВЫВОДЫ

1. Чувствительность человека к экзогенным факторам в т.ч. к лекарственным препаратам определяется состоянием и функциональной активностью генов метаболизма
2. Основу индивидуальной чувствительности к лекарственным препаратам составляют особенности генетического полиморфизма
3. Выбор оптимальной индивидуальной дозировки лекарства должен производиться с учетом результатов тестирования соответствующих генов метаболизма
4. Технология биочипов существенно повышает эффективность популяционных и скринирующих программ по фармакогенетике и предиктивной медицине.
5. Внедрения генетического тестирования в практическое здравоохранения возможно только с обязательным учетом результатов других лабораторных исследований при совместных усилиях генетиков и врачей,