

В.А. Митин

**ПРИМЕНЕНИЕ ДАННЫХ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ
В ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ**

Научный руководитель: канд. мед. биол. наук, доц. Е.И. Карасева

Кафедра биологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

V.A. Mitin

APPLICATION OF PHARMACOGENETICS DATA IN PRACTICAL MEDICINE

Tutor: associate professor E.I. Karaseva

Department of Biology

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. Обзор посвящен изучению фармакогенетики и ее применению в клинических условиях. Рассмотрены методы исследований, показано влияние полиморфизмов генов CYP, VKORC1, MDR1 на формирование лекарственного ответа и дозировку препаратов варфарина и оланзапина. Рассмотрено применение методов и данных фармакогенетики в борьбе с онкологией, выявлена взаимосвязь между генотипом и реакцией на лекарственный препарат.

Ключевые слова: фармакогенетика, однонуклеотидный полиморфизм, персонализированная медицина, онкология, варфарин.

Resume. The review focuses on research of pharmacogenetics and its application in clinical conditions. Research methods and polymorphic effect of CYP, VKORC1, MDR1 genes on formation of a drug response and warfarin and olanzapine dosage shown. Pharmacogenetical methods and data usage in oncological treatment are presented. Correlation between genotype and pharmaceutical reaction revealed.

Keywords: pharmacogenetics, single nucleotide polymorphism, personalized medicine, oncology, warfarin.

Актуальность. В современной медицине и фармакологии при назначении и разработке лекарственных препаратов практикуется принцип «среднего пациента». Несмотря на определенные преимущества, данный подход имеет и недостатки, в частности, игнорирование генетических особенностей пациентов, что может приводить к неэффективности терапии или вовсе к летальному исходу. Особо остро этот вопрос стоит в таких сферах как кардиология, онкология и психиатрия, где эффективность лекарственных препаратов имеет определяющее значение. По некоторым данным, до семидесяти процентов пациентов вышеуказанных лечебных профилей не поддаются фармакотерапии вообще.

Сложившаяся ситуация подтолкнула ученых к детальному изучению генетических аспектов фармакологии, тем самым выделив отдельный раздел данной науки – фармакогенетику, основной задачей которой является изучение генетических полиморфизмов, лежащих в основе определения вариабельности лекарственных ответов у людей с разными генотипами, что позволяет установить связь между наследуемым признаком и реакцией на препарат.

Цель: определение и формулирование преимуществ фармакогенетики в свете последних научных достижений и определения новых целей исследований.

Задачи:

1. Собрать и представить информацию о фармакогенетике, ее методах и предмете ее изучения.
2. Рассмотреть взаимосвязь между фенотипическими проявлениями генов и лекарственным ответом. Сделать вывод о корреляции дозировок.
3. Изучить механизм образования опухоли с позиции фармакогенетики, рассказать о способах использования данной науки в терапии онкологических заболеваний.

Материалы и методы. Проведен поиск русско- и англоязычных статей в научной базе PubMed, ресурсе Biomolecula, по ключевым словам: фармакогенетика, варфарин, онкология, однонуклеотидный полиморфизм, семейство CYP, ген MDR, ген VKORC1, литературный обзор. Отобран и проанализирован материал, относящийся к теме исследования.

Результаты и обсуждение. Предметом изучения фармакогенетики являются однонуклеотидные полиморфизмы, или же SNP. Это участки генетического кода, определяющие качественные особенности конкретного человека. Данные полиморфизмы составляют одну десятую процента от всей ДНК и определяют не только внешние признаки вроде цвета волос и глаз, но и тип метаболизма, фенотипы клеточных рецепторов и другие составляющие, участвующие в формировании лекарственного ответа.

Для изучения SNP применяется широкий спектр методов, которые можно разделить на общие статистические и генетические. Основными статистическими методами являются метод рандомизированных клинических исследований (РКИ), метод полногеномного поиска ассоциаций (GWAS), который на основе информации, полученной при помощи ДНК-биочипов, позволяет произвести корреляционный анализ между генетическими вариациями и лекарственной реакцией.

К генетическим методам относятся ПЦР и упомянутые выше ДНК-биочипы. В случаях, когда эпидемиологические исследования не репрезентативны, используют лабораторные методы (*in vitro*). Преимуществом данных исследований является хорошее управление экспериментом, включающее регулирование параметров (дозировки, условий проведения, отбора клеточного материала).

При этом, большое количество образцов может быть создано экономически выгодным способом, формирование экспериментальной базы не ограничено ресурсами (при необходимости может быть создано больше клеточных колоний). Однако эти исследования имеют ряд ограничений, связанный с невозможностью полностью воссоздать условия функционирования клеточных культур в лаборатории, а также с недоступностью исследования некоторых типов тканей.

На основании проведенных исследований [3] установлены основные группы генов, определяющие лекарственный ответ. Всего их три: ферменты, метаболизирующие препарат, транспортеры и человеческий лейкоцитарный антиген (HLA). Стоит отметить семейство CYP, относящееся к первой группе. Данные гены кодируют белки цитохромов P450, обеспечивающих первичную реакцию на лекарственный препарат.

Например, CYP2D6 метаболизирует до двадцати пяти процентов всех лекарственных препаратов, активирует некоторые пролекарства, а, главное, обладает самой высокой степенью фенотипической изменчивости в своем семействе. У кого-то

активность этого фермента может быть повышена, – у кого-то снижена. Существуют вариации, при которых данный фермент не способен метаболизировать субстраты должным образом. Все эти особенности необходимо учитывать при назначении лекарственных препаратов, поскольку они напрямую влияют на их дозировку.

Рассмотрим CYP2C9 в связке с варфарином. CYP2C9-основной фермент, трансформирующий терапевтически активную форму варфарина до слабо- или неактивных метаболитов, которые затем выводятся из организма.

Альтернативные варианты CYP2C9 кодируются несколькими аллелями, из которых наиболее изучены CYP2C9*2 и CYP2C9*3. У их носителей снижена биотрансформация, повышается уровень активного варфарина в крови, а, следовательно, усиливается его действие. Варфарин имеет низкий терапевтический индекс, и повышение его антикоагулянтного действия чревато опасными осложнениями, в частности сильными кровотечениями.

Но есть люди с дополнительными аллелями (CYP2C9*5, *6, *8, и*11). Для подобных генотипов характерна сниженная функция фермента, что способствует вариативности дозировки. Основными носителями данного генотипа являются пациенты африканскими происхождения. Аллели CYP2C9*2 и CYP2C9*3 в таких популяциях встречаются крайне редко.

Таким образом, носителям 2 и 3 аллелей подходит оптимальная доза, рассчитываемая по существующим алгоритмам, а людям с дополнительными аллелями препарата нужно меньше.

К генам второй группы относятся те, что регулируют процессы фармакодинамики, в том числе гены VKORC1 и MDR1.

Ген VKORC1 обеспечивает взаимодействие варфарина с его мишенью — эпокси-редуктазой витамина К, поэтому вариации в гене VKORC1 могут влиять на лекарственную чувствительность, хотя точный механизм изучен не до конца. Предположительно, такие полиморфизмы изменяют интенсивность транскрипции и число копий белков-мишеней в организме. При этом существуют два основных гаплотипа — А и В, — отличающиеся по чувствительности к терапии: гаплотип А приводит к повышению лекарственной чувствительности, а его встречаемость варьирует между расовыми и этническими группами: он чаще встречается у азиатов, реже у европейцев и еще реже у лиц с африканскими корнями.

Для гаплотипа В наблюдается обратная картина: его носители более устойчивы к воздействию варфарина, у них снижена лекарственная чувствительность, и встречается он чаще у лиц африканского происхождения.

Ген MDR1 влияет на проницаемость гематоэнцефалического барьера для нейрорептиков и знание его полиморфизмов важно для психиатрии, поскольку для Т-аллели характерно хорошее взаимодействие с препаратом оланзапином, в то время как для пациентов с С-аллелью эффективности от данного лекарственного средства не будет, поскольку они резистентны к большому количеству не только нейрорептиков, но и к антидепрессантам и другим препаратам, что налагает дополнительные сложности в назначении терапии.

Во многом изучение роли данных генов было бы невозможно без БОТ-маркеров. Это однонуклеотидные последовательности, происходящие в результате

изменения вблизи структурного гена или на участке, отвечающем за регуляцию работы гена, способные изменять восприимчивость к тому или иному заболеванию. Именно связь с близлежащими генами и переводит такого рода замены в категорию генетических биомаркеров. Количество установленных БОТ-маркеров стремительно растет, что открывает широкое поле для исследований генетических факторов и углубления знаний о механизмах употребления лекарств.

Установлено, что роль генетических факторов в формировании лекарственного ответа составляет от 20 до 95 процентов. Это обусловлено немалым количеством рецепторов, транспортеров и других генов, даже минимально задействованных в обработке препарата. Наследственная детерминированность остается перманентной на протяжении всей жизни человека, что в теории позволяет «закрепить» за ним определенный перечень эффективных для него лекарств.

Также стоит отметить важность изучения и других регуляторных механизмов, связанных не только с аллелями генов, но тем не менее сказывающихся на чувствительности организма к препарату. Например, эпигенетические механизмы наследования, такие как метилирование и ацетилирование участков ДНК.

Следовательно, применение препаратов, ингибирующих метилирование ДНК, таких как азацитидин или противосудорожный вальпроат, может увеличить экспрессию гена *ADME* (устанавливает взаимосвязь между всасыванием, распределением, метаболизмом и выведением ЛП) путем активации его промоторов. Кроме того, метилирование ДНК или ацетилирование гистонов может измениться в течение болезни, что тоже нужно учитывать во время лечения. Влияние эпигенетики на экспрессию генов *ADME* еще недостаточно изучено, к тому же за счет значительной полиморфности большинства генов данной группы, точно судить о роли эпигенетики в формировании ответа на ЛП преждевременно.

Тем не менее, совершенствование молекулярно-биологических технологий все более способствует раскрытию основы лекарственного ответа. Относительно недавно были определены индивидуальные различия реакции на антидепрессивную терапию на фармако-эпигенетическом уровне. Так, расположенный на островках CpG SNP влияет на метилирование гена ИЛ-11, – ранее обнаруженный биомаркер, связанный с клиническим проявлением при депрессивных расстройствах.

Определение конкретных биомаркеров осуществляется по протоколу комбинированного гено- и фенотипирования пациентов, то есть с использованием ресурсов фармакогеномики.

Наиболее перспективными представляются возможности фармакогенетики в области лечения онкологии. Тиогуанин и меркаптопурин, применяемые в лечении острого лейкоза и профилактике отторжения пересаженных органов и тканей, относительно безопасны при наличии нормальной активности фермента тиопуринометилтрансферазы, обезвреживающей данные вещества, однако у 0,3% этот фермент отсутствует, а 10% его активность снижена, поэтому перед назначением химиотерапии проводится генетический анализ на данный фермент.

Однако необходимо решить ряд фундаментальных вопросов. Известно, что одной из причин возникновения опухолей является «сбой» в гене p53, экспрессирующем RAR-белок, который в норме отвечает за репарацию поврежденных участков

ДНК. У многих онкологических больных наблюдается мутация данного гена. При наличии в генотипе нормального (дикого) аллеля, прогнозы благоприятны, но при мутантной вариации на фоне общей неспособности гена обеспечивать стабильность генома традиционная химиотерапия эффекта не оказывает.

Таким образом, методы фармакогенетики успешно применяются и доказывают свою эффективность в клинических условиях уже сейчас.

Выводы:

1. Проведенный анализ литературы показал, что принцип разработки лекарственных препаратов, ориентированный на «среднего» пациента, не всегда эффективен и стоит обратить внимание на его генетические особенности.

2. Ключевыми инструментами в определении задействуемых генов являются однонуклеотидные полиморфизмы (SNP), возникновение которых может изменять свойства этих генов. Данная способность позволяет использовать эти полиморфизмы как БОТ-маркеры. Благодаря им были установлены категории генов, отвечающих за нежелательные проявления при приеме лекарственных препаратов (ферменты, метаболизирующие препарат, транспортеры ЛП, HLA). Также отмечается генетическая комплексность в формировании реакции на препарат, что вынуждает применять индивидуальный подход и рассматривать геном каждого конкретного пациента в целом.

3. Фармакогеномические исследования в области онкологии позволили получать индивидуальные картины опухолей каждого пациента, на основе которых возможно создание максимально эффективных иммунотерапевтических препаратов. Благодаря методам фармакогеномики появляется возможность повысить эффективность лечения онкологий, зная спектр веществ, к которым более восприимчив каждый пациент.

4. Методы фармакогенетики, – активно развиваются и внедряются в медицину. В настоящее время применение знаний из этой области позволяет значительно продвинуться в решении проблем фармакологии, онкологии и других областей медицины. В перспективе данная наука способствует реализации принципа: нужно лечить больного, а не болезнь.

Литература

1. Основы персонализированной и прецизионной медицины/ под ред. С.В. Сучкова. – М: Изд-во ГЭОТАР-Медиа, 2020. – с. 148; - с. 229-243.
2. Биомолекула (Biomolecula.ru) [Электронный ресурс] / <https://biomolecula.ru/articles/farmakogenomika-izuchenie-genov-na-sluzhbe-personalizirovannoi-meditsiny?ysclid=liombzkwkcw464960464>
3. Фармакогенетика системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств: от теории к практике [Текст]*/ Кукес В.Г., Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В. // Биомедицина, №6. – 2007г. – С. 29-47.
4. Значение полиморфизма гена MDR1 для индивидуализации анальгетической терапии в онкологии [Текст]*/ Боброва О.П., Шнайдер Н.А., Сычев Д.А., Петрова М.М. // Новые технологии. Фармакогенетика и фармакогеномика №1, 2017 г. – с 1-5.
5. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Pharmacogenetics-Guided Warfarin Dosing: 2017 Update [Текст]*/ J A Johnson, K E Caudle, L Gong и др. // CPT-Journal, vol.102 №3. -2017 г.- С. 397-404.