

Personalizovaná medicína Farmakogenetika a farmakogenomika (PGx)

doc. RNDr. Petra Bořilová Linhartová, Ph.D., MBA
Ústav lékařské genetiky, LF MU

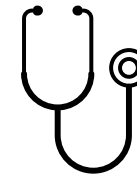
Personalizovaná medicína

Definice

- Multidisciplinární vědní obor, zabývající se optimalizací léčebných a diagnostických postupů u konkrétního pacienta s využitím moderních metod.

Farmakoterapie respektující individuální predispozice pacienta

- výběr vhodné kombinace léčiv pro dosažení maximální účinnosti a minimalizace rizika lékových interakcí a NÚ
- specifické dávkování



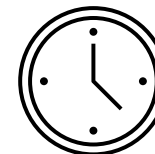
SPRÁVNÁ
DIAGNÓZA



SPRÁVNÉ
LÉČIVO VE
SPRÁVNÉ
DÁVCE



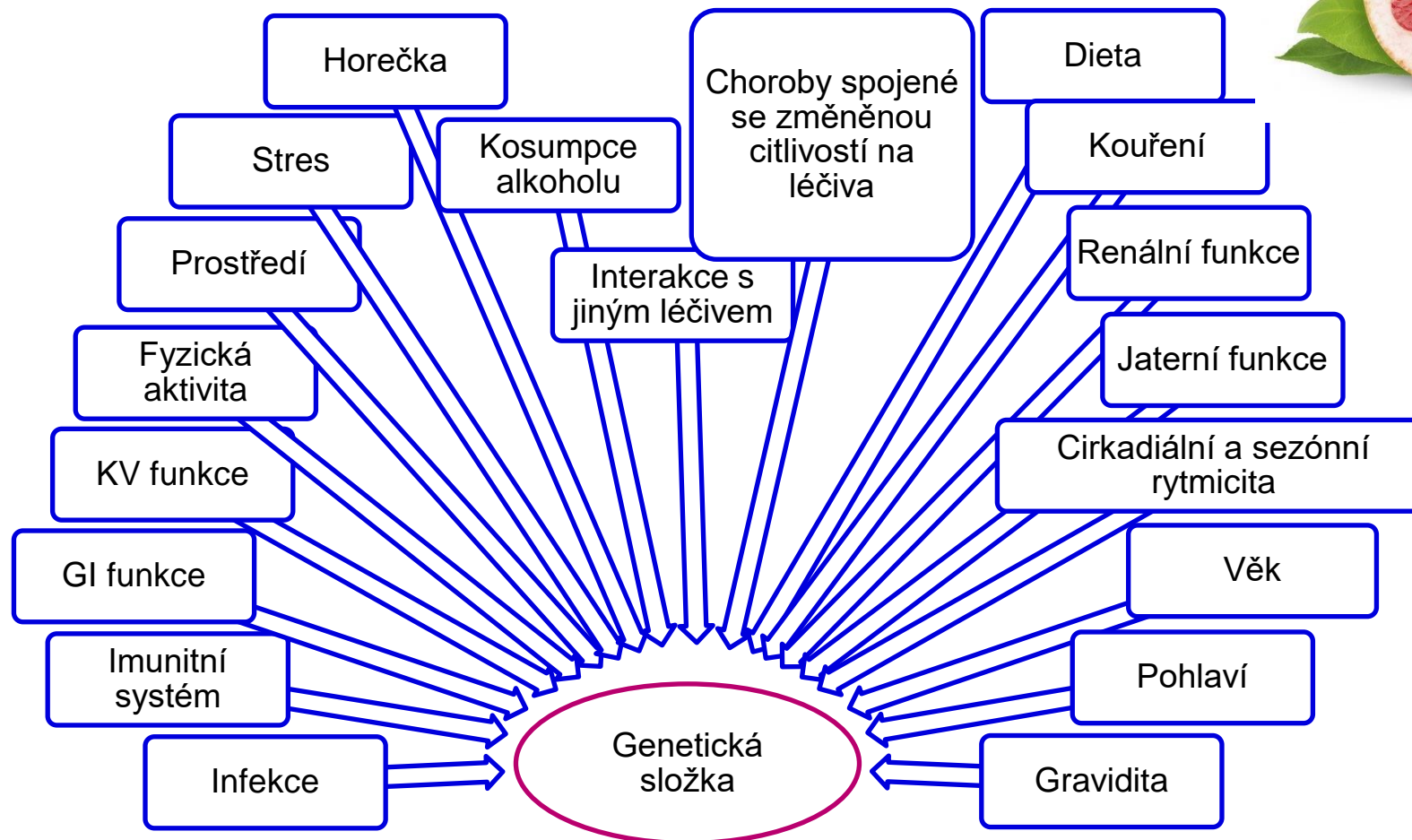
PRO
SPRÁVNÉHO
PACIENTA



VE SPRÁVNÉM
ČASE

Farmakoterapie

Faktory ovlivňující účinnost a bezpečnost

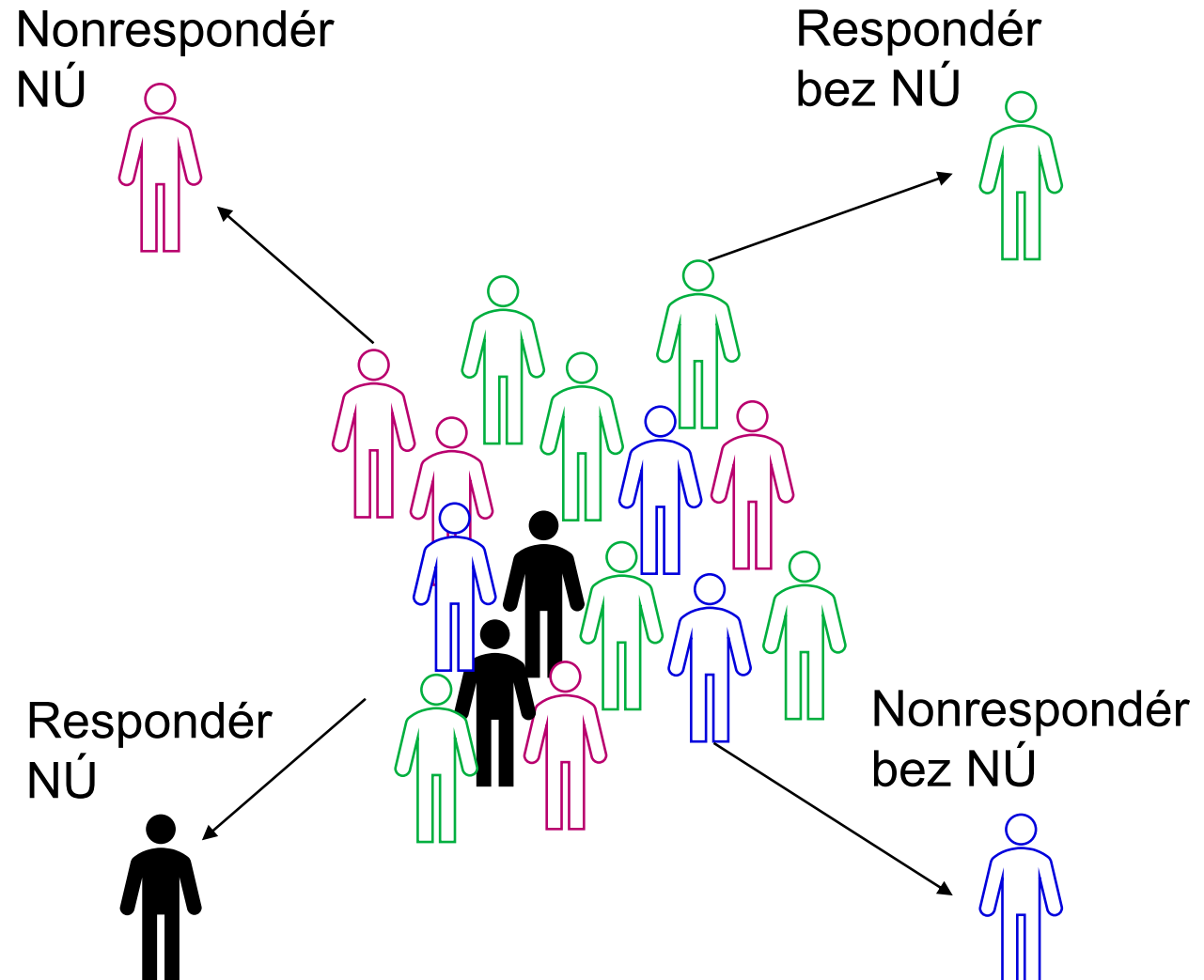


Farmakoterapie

Odpovídavost

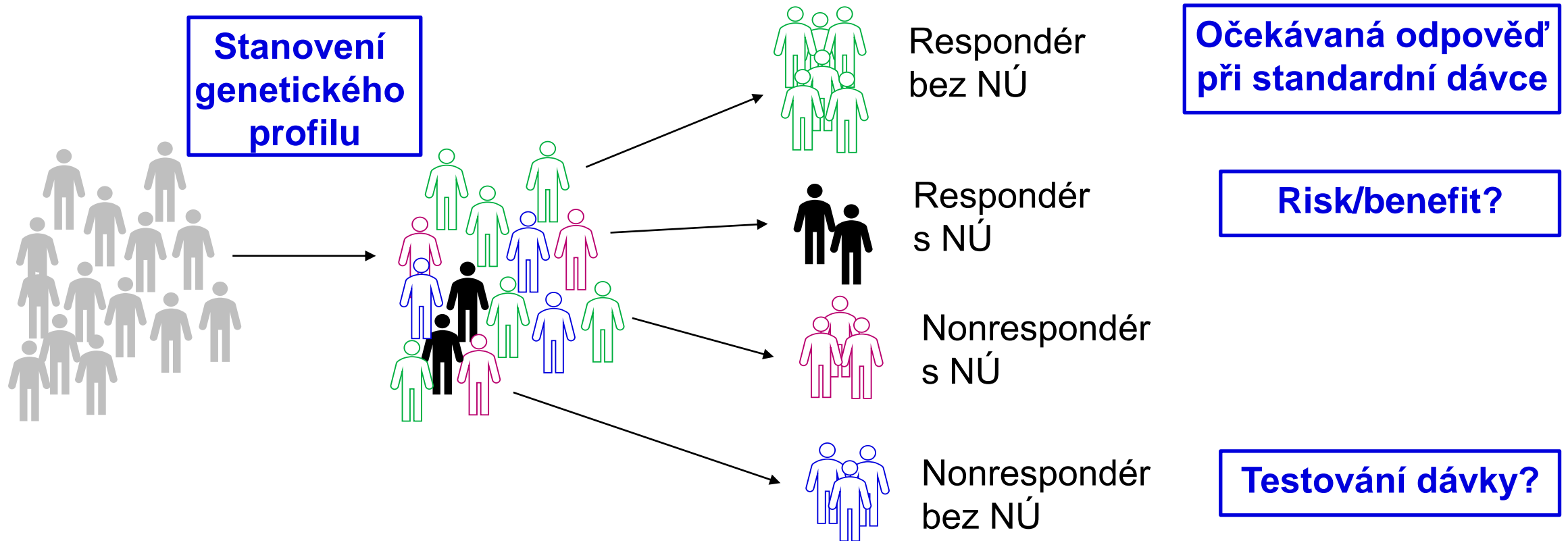
– Příčiny

- vnější (adherence k léčbě...)
- vnitřní (vrozená predispozice...)
- MTHFR



Farmakoterapie

Individualizace farmakoterapie – klinické hodnocení léčiva



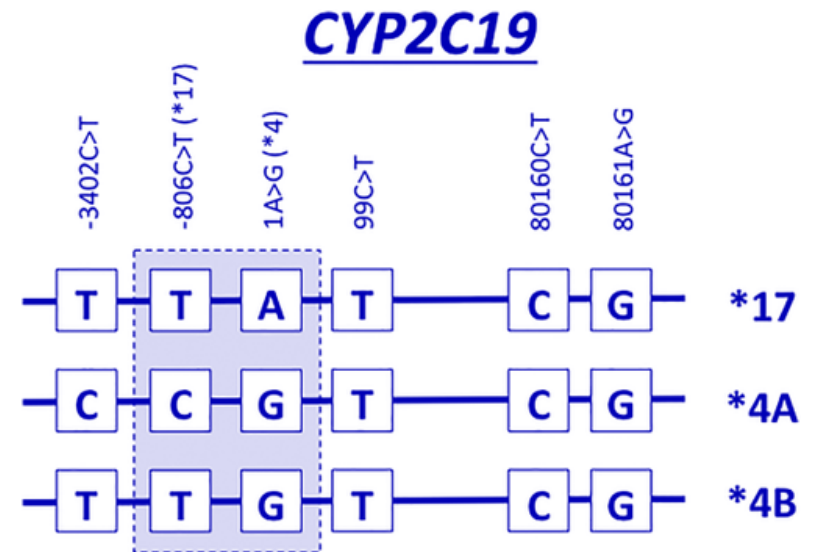
Farmakoterapie

Limitace

– Genetické faktory

- nezbytná předchozí identifikací **významných genových polymorfizmů** na základě dlouhodobých **klinických výzkumů**
- variabilita lékové odpovědi není obvykle dána jen variabilitou jednoho genu (monogenní variabilita) ale variabilitou mnoha genů (**multigenní variabilita**)
- některé genetické faktory jsou na sobě nezávislé, jiné závislé

- Haplotypová dědičnost – některé genové polymorfizmy se sdružují do bloků – **haplotypů**, které se dědí společně



[Klein a Ritchie, 2017](#)

Farmakoterapie

Limitace

- **Negenetické faktory** – faktory vnějšího prostředí
 - genotyp sice není citlivý na vnější faktory, ovšem interakce **drug-drug** (léčivo s léčivem) a léková odpověď pacienta mohou být těmito vnějšími faktory ovlivněny.
- Genetické a negenetické faktory vedou k **individuální odpovědi na léčivo**.
- Přítomnost genového polymorfizmu pouze ukazuje na **statisticky vyšší pravděpodobnost** výskytu daného jevu (patologie, závažného NÚ, neúčinnosti terapie), který ovšem nemusí nastat.
- Terapeutické monitorování léčiv – opakovaná fenozypizace

Farmakogenetika vs. farmakogenomika (PGx)

Definice

- Farmako – věda zabývající se působením léčiva na živý organismus a naopak
- Genetika – věda o dědičnosti

Farmakogenetika se zaměřuje na variabilitu odpovědi na léčivo vyvolanou jednotlivými genovými polymorfizmy.

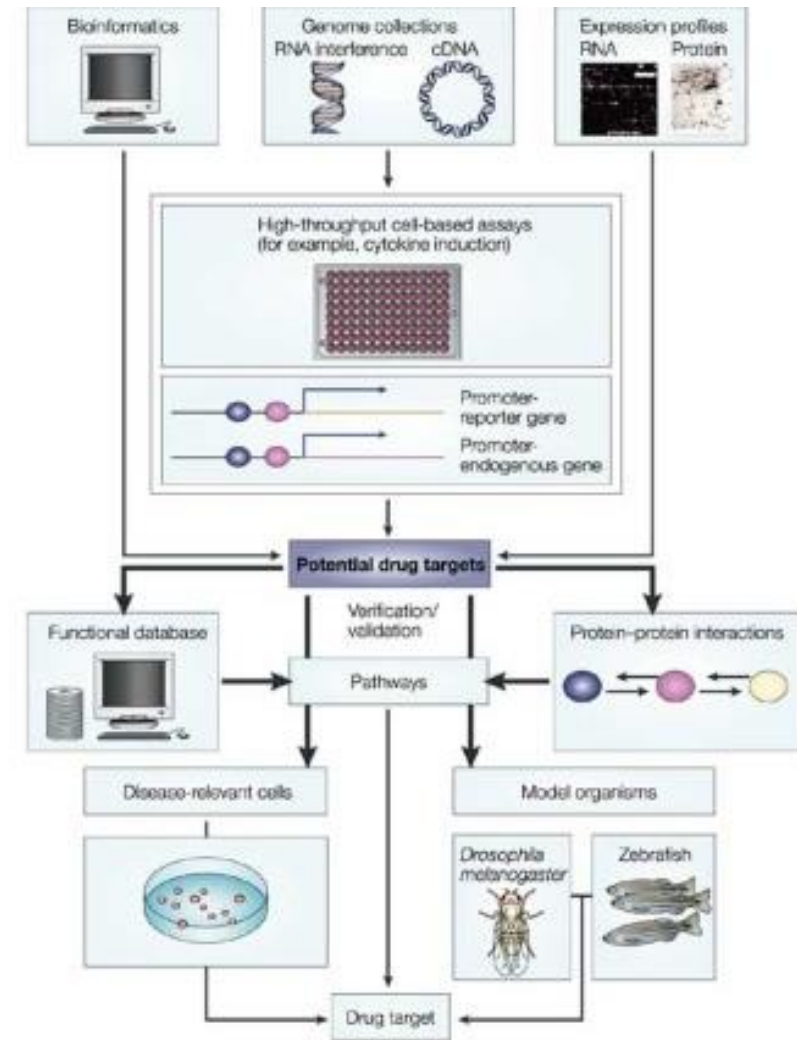
- Genomika – podbor molekulární biologie zabývajících se lidským genomem jako celkem

Farmakogenomika se zaměřuje na variabilitu odpovědi na léčivo vyvolanou variabilitou v genomu.

Farmakogenomika

Definice

- 1997 A. Marshall [Marshall, 1997](#)
- identifikace a genetické určení tzv. „**drug targets**“ (cílových struktur léčiva) - vývoj účinnějšího léčiva s menším počtem nežádoucích účinků
- studuje rozdílné účinky potenciálních léčiv *in vivo* i *in vitro* na genovou expresi jako celek, hodnotí expresní profily
- zkoumá vztah účinku léku na úrovni celého genomu, resp. transkriptomu



[Kramer a Cohen, 2004](#)

Farmakogenetika

Definice

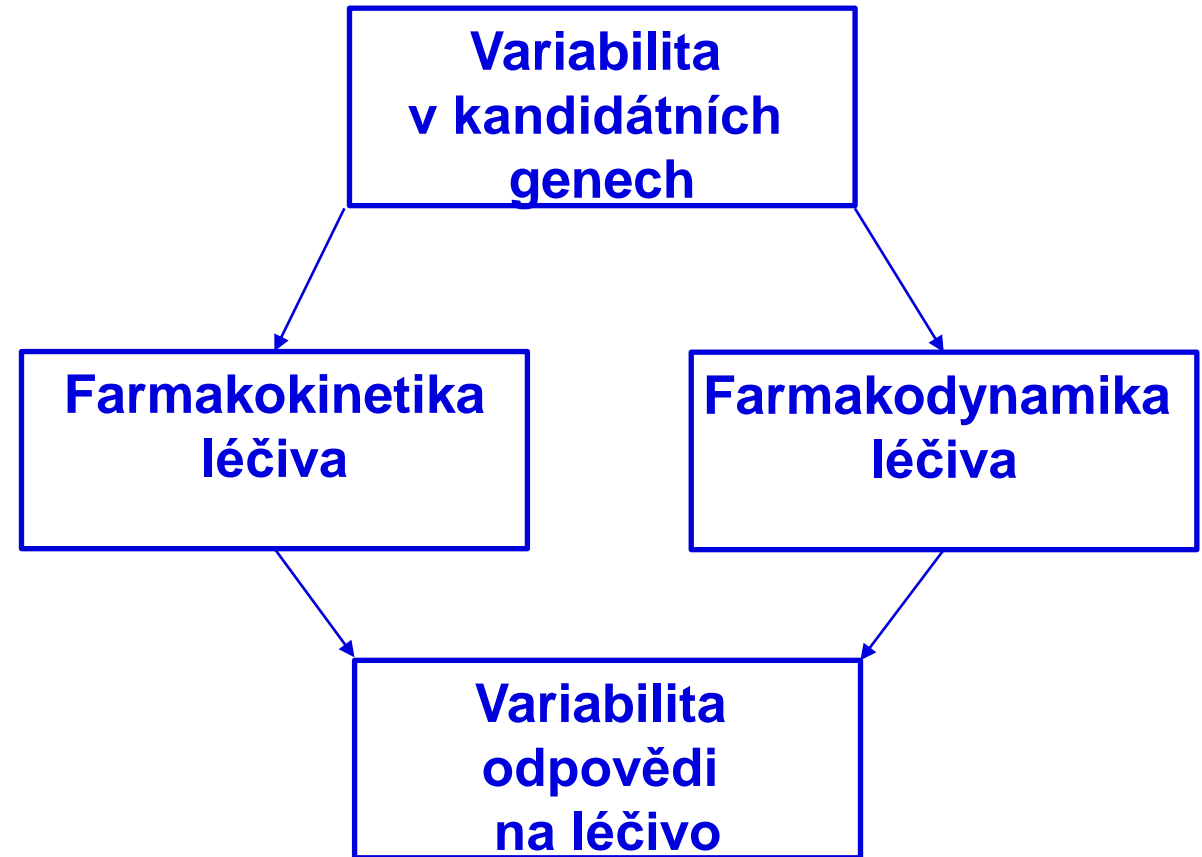
- 1959 F. Vogel [Vogel, 1959](#)
- **studuje rozdílné účinky léčiva u rozdílných pacientů *in vivo*, které jsou dány přítomností dědičných variant genů**
- hledání vztahu mezi metabolismem, případně efektivitou léčiva, a přítomností polymorfizmů genů
- pro určení, který dostupný lék bude mít u konkrétního pacienta **největší terapeutický benefit**, zatímco **nežádoucí účinky** budou **minimální**

Farmakogenetika

Kandidátní geny

Geny, které kódují:

- enzymy, zapojené v metabolizaci léčiva
- receptorové proteiny
- membránové transportéry
- proteiny iontových kanálů



Farmakogenetika

Variabilita genomu

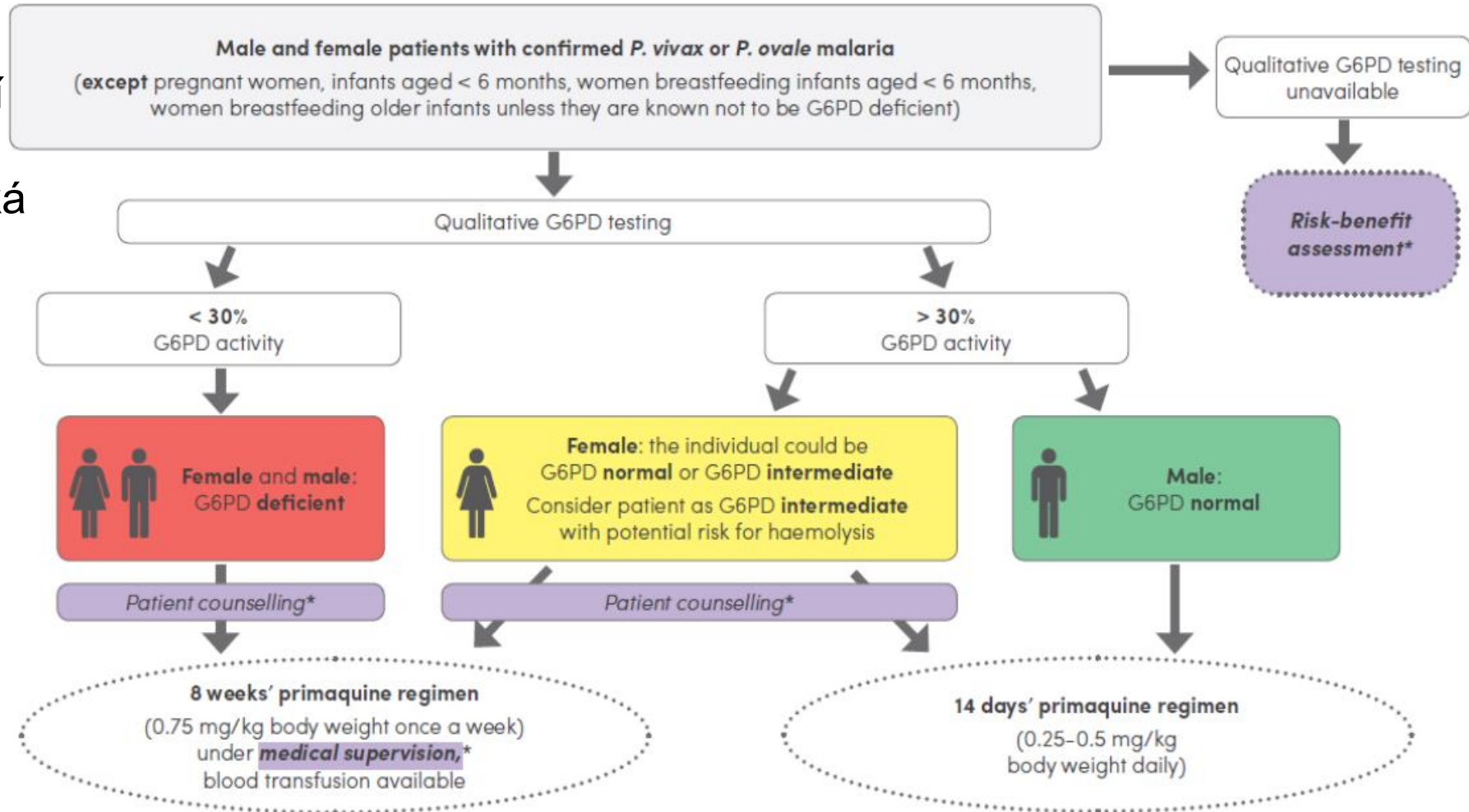
- Frekvence v populaci: vzácná mutace x polymorfizmus
- Variabilita mezi jedinci i mezi populacemi
- Individuální rozdíly ve farmakokinetice/farmakodynamice

Reference	Ethnic group (population)	CYP2C19*17 MAF (%)
Hernandez-Suarez et al., 2018	Mixed (Latin Americans, Puerto Rico)	14.1
Fricke-Galindo et al., 2016	Caucasians (Sweden, Norway, Finland, Denmark)	20.8
Fricke-Galindo et al., 2016	Caucasians (Greece, Italy, Portugal, Spain)	42.0
Arici et al., 2016	Mixed (Turkey)	25.0
Jin et al., 2015	Chinese (Tibet)	1.56
Dehbozorgi et al., 2018	Mixed (Iran)	27.1

Farmakogenetika

Primachin

- X recesivní
- Hemolytická anémie

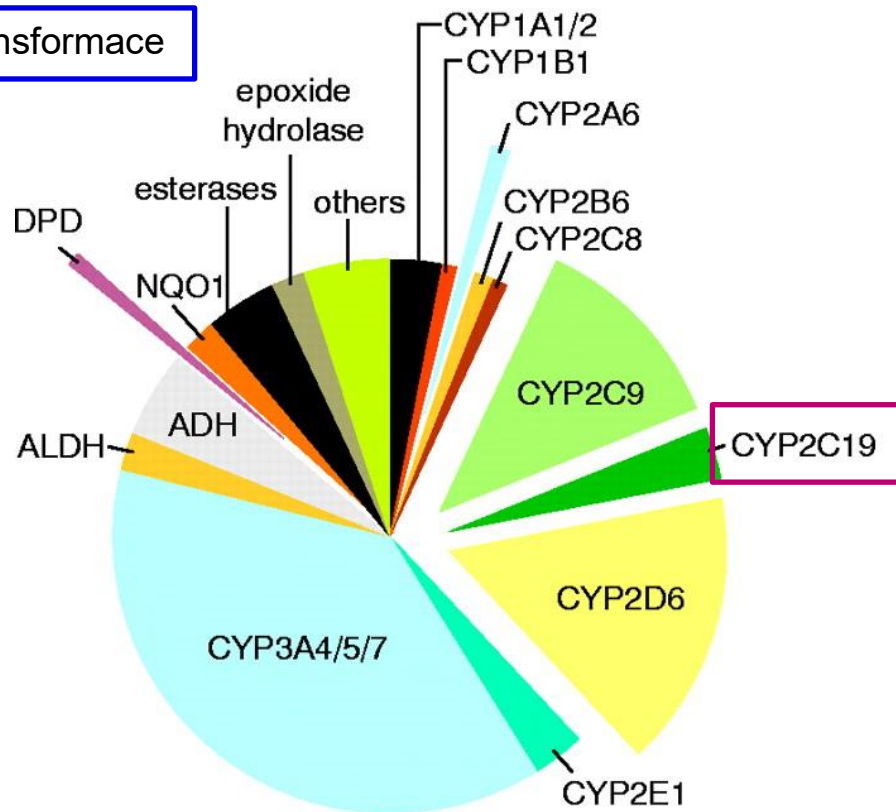


Farmakokinetická variabilita

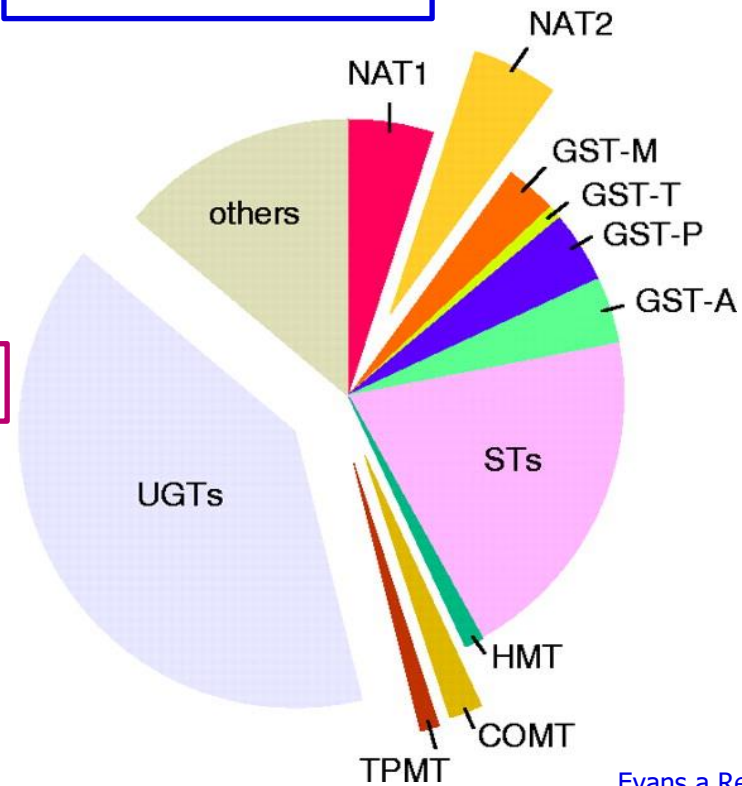
Kandidátní geny – enzymy, zapojené v metabolizaci léčiva – biotransformační enzymy

– mtb xenobiotik (zvýšení polarity, konjugace s glutathionem, kys. glukuronovou)

I. fáze biotransformace



II. fáze biotransformace



Farmakokinetická variabilita

Biotransformační enzymy

- Snížení aktivity daného enzymu

Zpomalení metabolických dějů

- **zpomalené** odbourávání léčiva
- **hromadění léčiva** v organismu
- **růst NÚ** až intoxikace

- U proléčiva může snížená aktivita enzymu znamenat vytvoření **nedostatečného množství aktivního metabolitu** a nedostatečnou účinnost léčiva.

- Zvýšení aktivity daného enzymu

Zrychlení metabolických dějů

- **zrychlené** odbourávání léčiva
- **nedostatečná koncentrace léčiva** v organismu
- **nedostatečná účinnost léčiva**

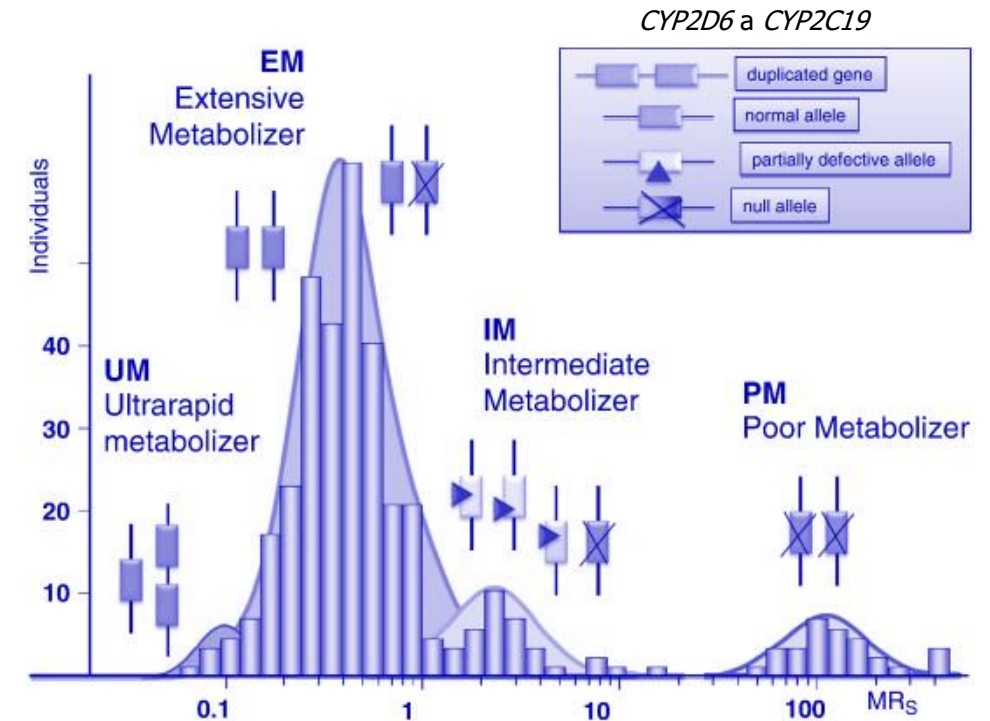
- Změna genové exprese

- Změna vazebné afinity k substrátům

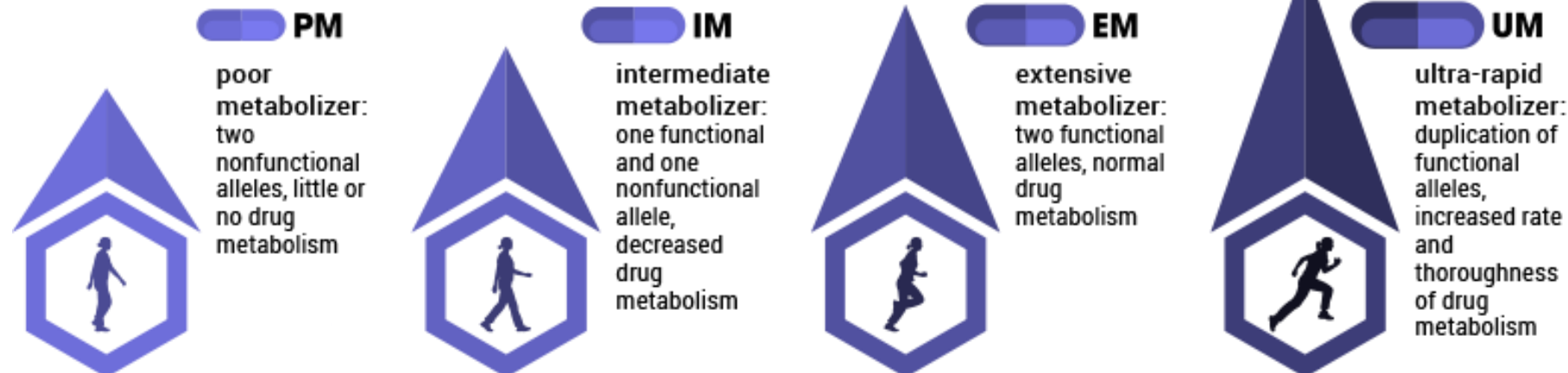
Farmakogenetika

Kategorizace pacientů – predikce farmakokinetiky

- Špatný metabolizér (poor, PM)
- Intermitentní metabolizér (intermediate, IM)
- Normální metabolizér (normal/extensive, EM)
- Rychlý/ultrarychlý metabolizér (rapid/ultra rapid, UM)



Zanger a Schwab, 2013



Farmakokinetická variabilita

Cytochrom P450 – CYP2C19

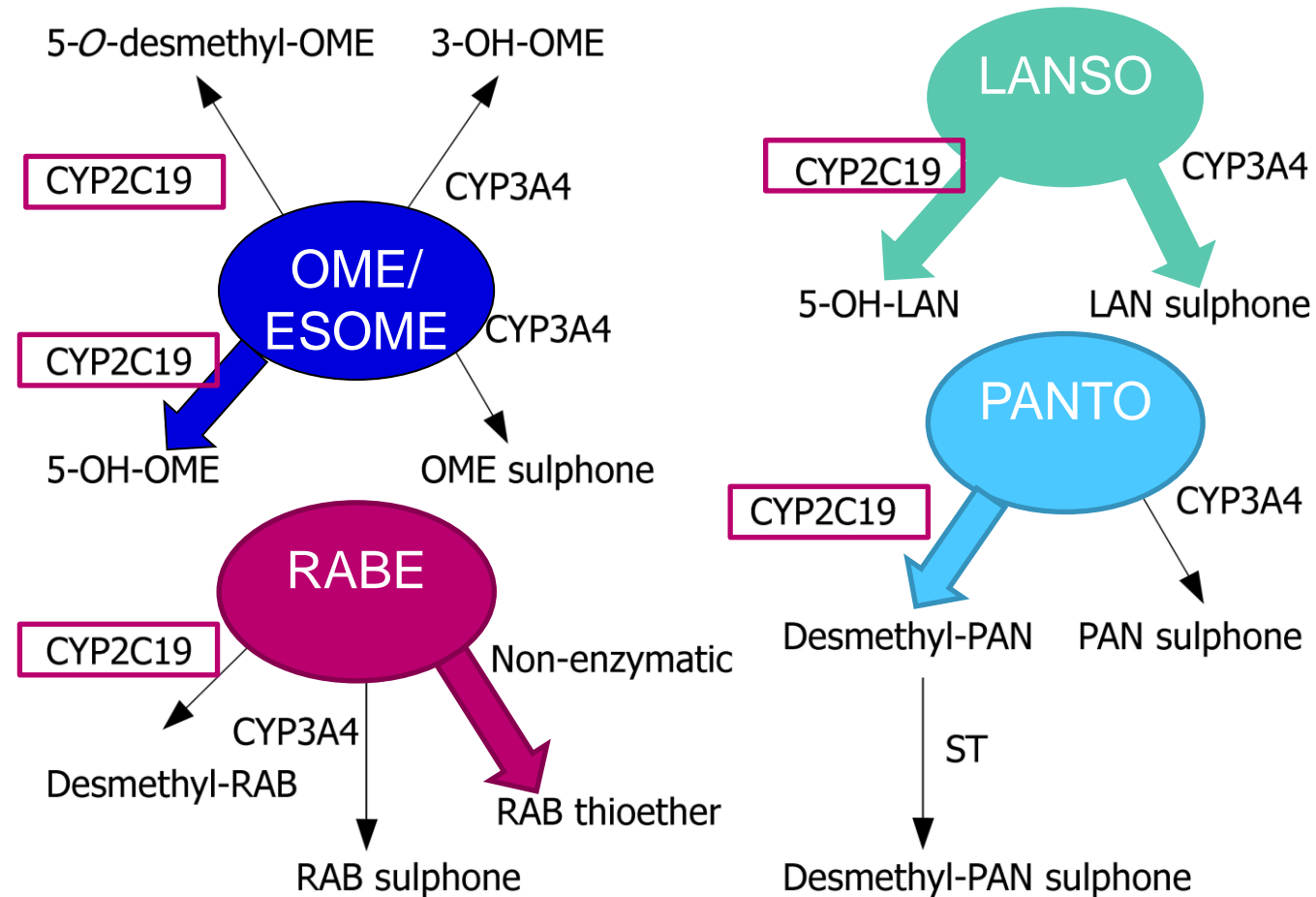
– Podílí se na metabolismu:

- **omeprazolu** (minoritně i CYP3A4),
- citalopramu (ze 60 %),
- diazepamu,
- na konverzi proléčiva **klopidogrelu** na jeho aktivní metabolit,
- i proguanilu.

alela	význam
*1	standardní enzym
*2	PM, inaktivní enzym (aberrantní splicing)
*3	inaktivní enzym (stop kodon)
*17	UM

Metabolizace léčiv

PPI



Frekvence fenotypu dle **CYP2C19** v české populaci (výsledky naší studie)

Predikovaný fenotyp dle aktivity **CYP2C19** enzymu

H. pylori nález

negativní

pozitivní

Doporučená terapie

Dávkování

standardní

100 – 200 % standardního

Vlastnosti PPI

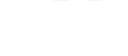
1,4 %

16,7 %

37,0 %

7,6 %

37,3 %



Autoinhibice u EM

Využití CYP2C19 při metabolizaci PPI

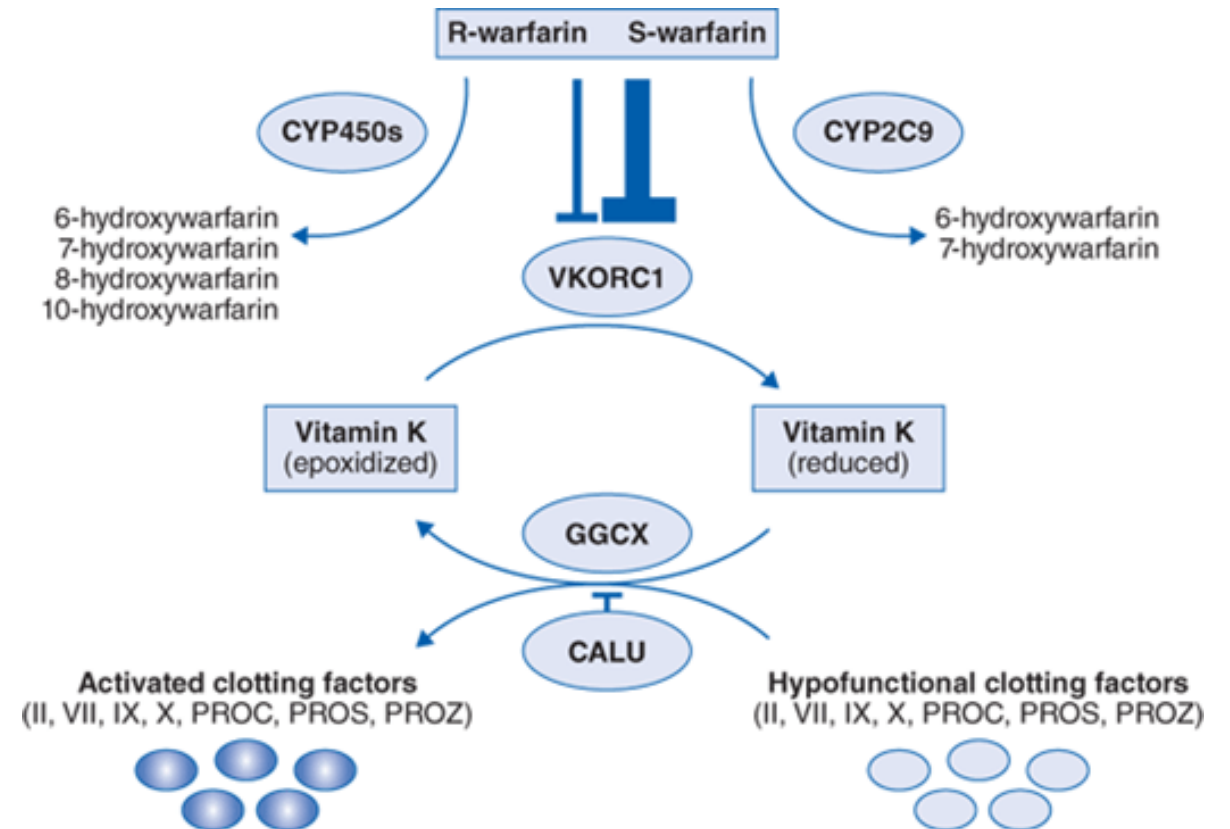
Efektivita eradikace *H. pylori*

Interakční potenciál s klopidogrelem

Farmakodynamická variabilita

Kandidátní geny – receptorové proteiny

- Snížená afinita léčiva k pozměněnému receptoru
- Chybná regulace obnovy receptoru
- Pozměněný nebo chybějící cílový protein (strukturní, enzym...)
- Nefungující nebo alternativně fungující signální kaskáda
- Nedostatek/nadbytek endogenního produktu

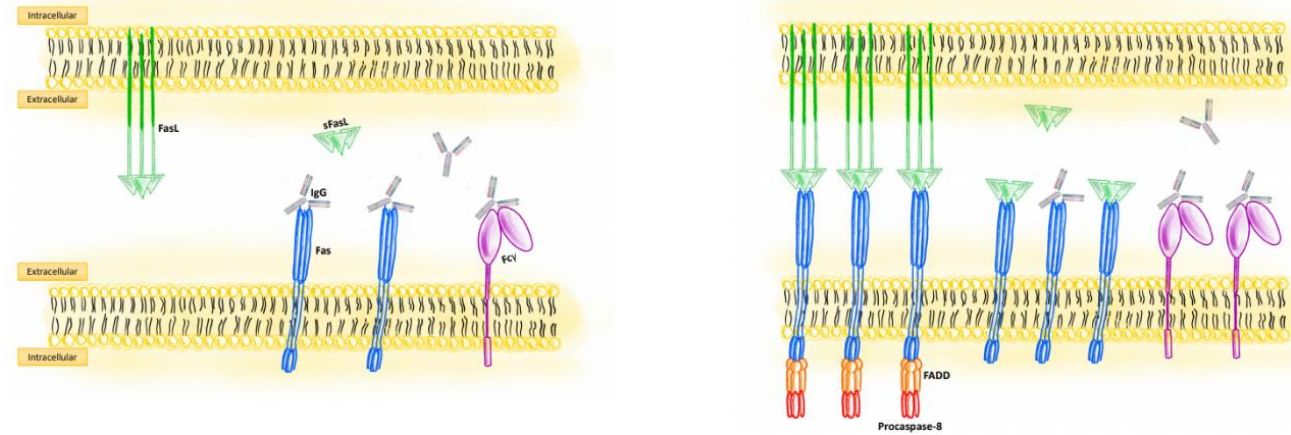


Individualizovaná farmakoterapie

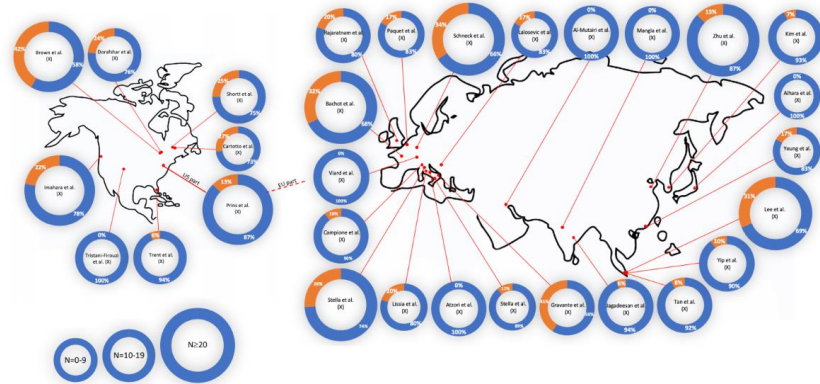
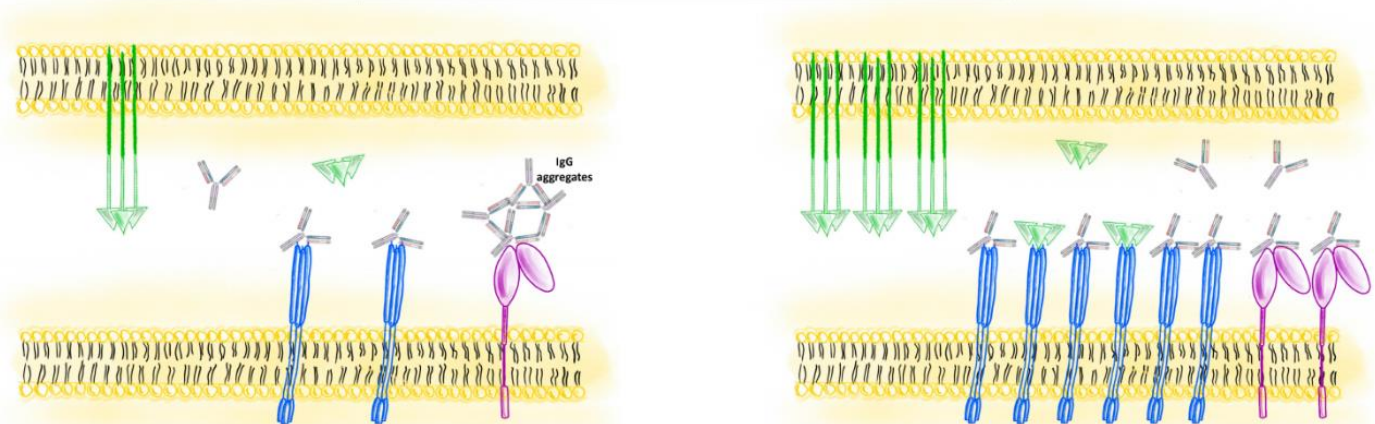
Imunofarmakogenetická studie: IVIg v terapii TEN



Low-dose IVIg therapy

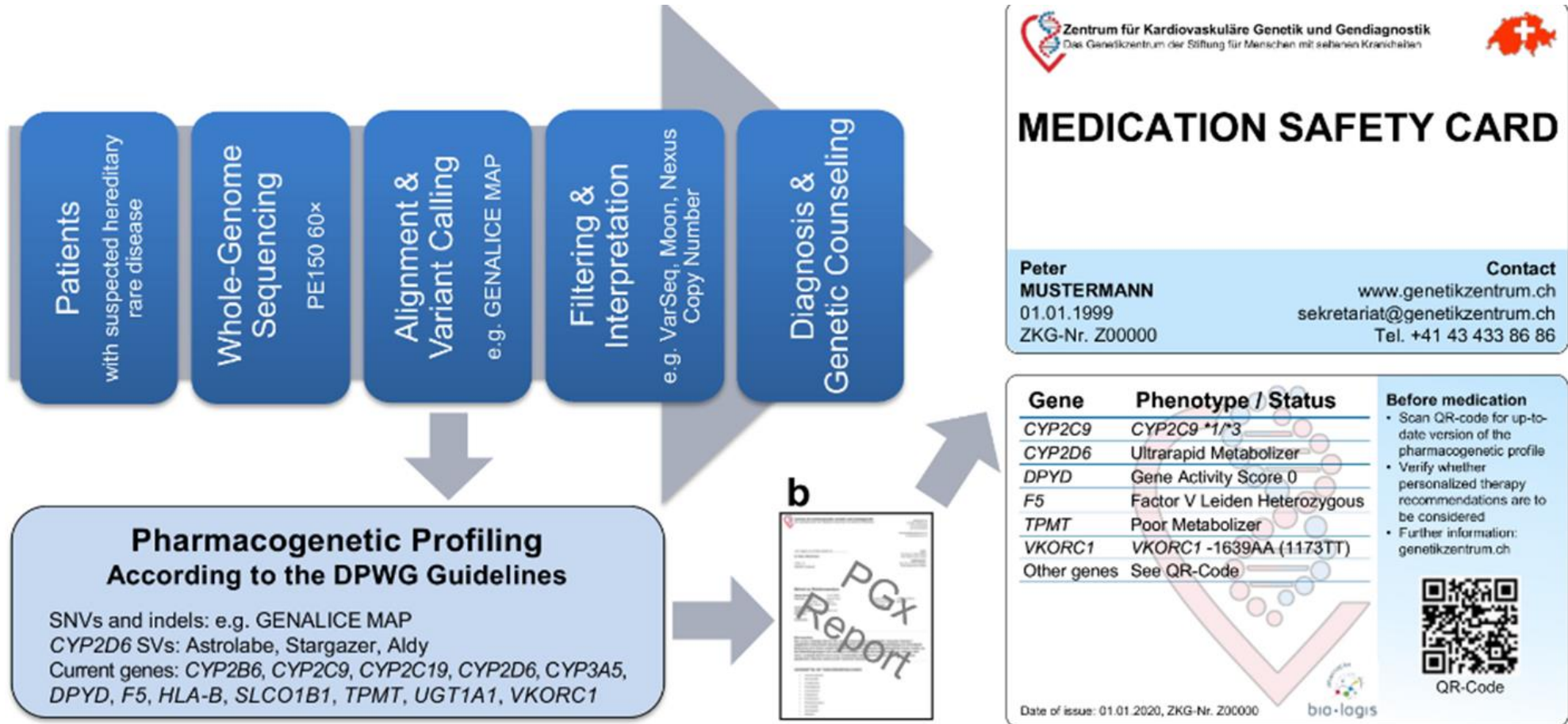


High-dose IVIg therapy



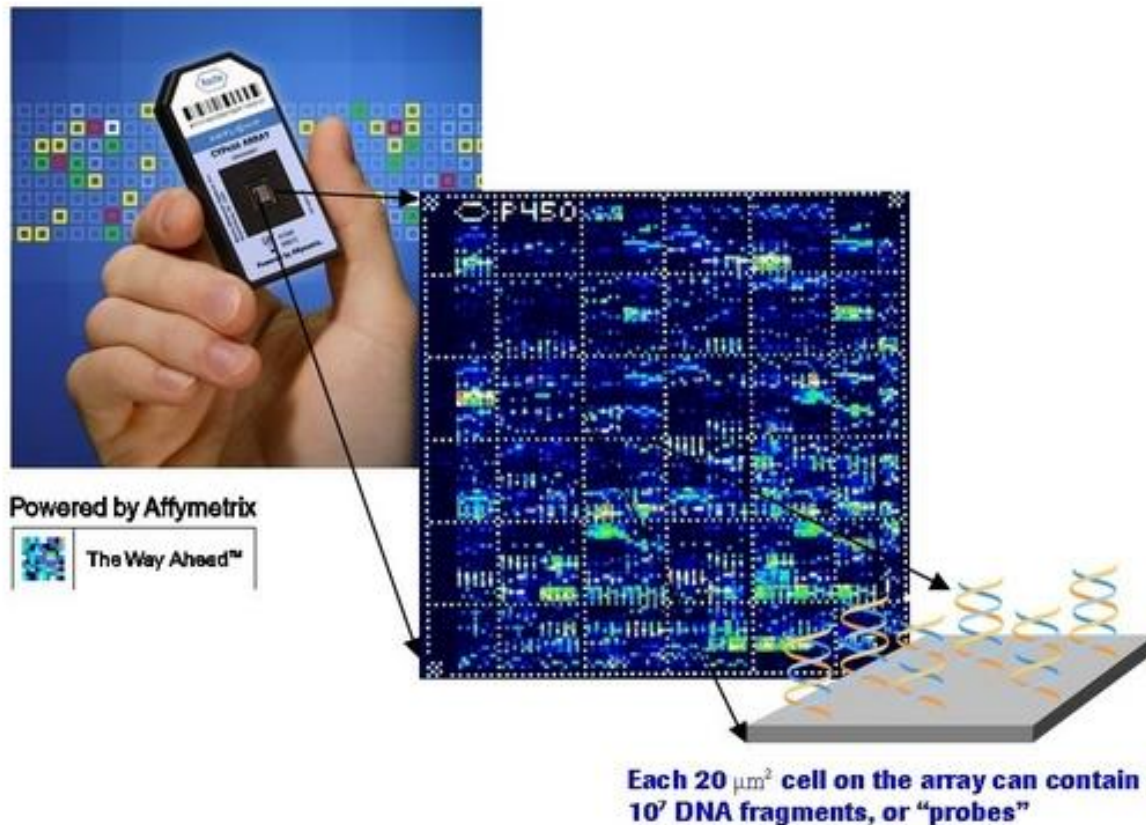
Individualizovaná farmakoterapie

WGS



Individualizovaná farmakoterapie

Testovací panely



[Amplichip CYP450 Test](#)



Cardiovascular Panel

Determine which drugs (beta blockers, calcium channel blockers, blood thinners, etc.) work best for your patient based on individual genetic variants.



Pain Management Panel

Identifies genetic traits that affect how an individual will react to the effects of certain types of frequently prescribed pain medications.



Mental Health Panel

Reveal genetic characteristics that affect the metabolism and efficacy of psychiatric medications.

Multi Gene

PGx 74 Panel

CYP2C9/VKORC1 Panel

Single Gene

CYP2D6 Panel

CYP2C19 Panel

Custom

Assays by Agena

<http://agenabio.com/areas-of-interest/pharmacogenetic-solutions/>
<http://personalizedhealthsolutions.com/services/pharmacogenomics/>

Individualizovaná farmakoterapie

Vyšetření

- Farmakogenetické vyšetření se provádí z nesrážlivé periferní krve odebrané do EDTA (2 ml).
- **Prevence výskytu nežádoucích účinků**
- Predikce účinnosti

Léčivo	Geny
Abakavir	HLA-B*5701
Azathioprin	TPMT
6-merkaptopurin	
6-thioguanin	
Irinotekan	UGT1A1
Warfarin	CYP2C9, VKORC1
Opioidy	CYP2D6, OPRM1
Klopidogrel	CYP2C19
Tamoxifen	CYP2D6
Herceptin	HER2

Individualizovaná farmakoterapie

Vyšetření

Léčivo	Biomarkery
Cetuximab	EGFR, KRAS
Dasatinib	Ph+ CML
Erlotinib	EGFR
Gefitinib	EGFR-TK
Imatinib	Ph+ CML
Maravirok	CCR5
Nisotinib	Ph+ CML
Panitumumab	EGFR, KRAS
Rasburikaza	G6PDH
Trastuzumab	HER2

PGx

Databáze

Pharmacogenetic and Pharmacogenomic KnowledgeBase (PharmGKB)

- **CÍL:** vytvořit dokonalý zdroj informací o interakcích mezi genetickou variabilitou a lékovou odpovědí www.pharmgkb.org
- **Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC)**
- **CÍL:** vytvořit volně dostupné, recenzně hodnocené doporučení pro dávkování léčiv pro ty, kteří mají přístup k preventivnímu genetickému testování
- **„CLINOMICS“ (Aplikovaná klinomika)** – studuje genomická data společně se souvisejícími daty klinickými

Personalizovaná medicína Mikrobiom a farmakoterapie

doc. RNDr. Petra Bořilová Linhartová, Ph.D., MBA
Ústav lékařské genetiky, LF MU

Lidská mikrobiota a mikrobiom

Úvod

– Mikrobiota

- Tvoří 1-3 % tělesné váhy člověka
- Komplexní ekosystém dle specifické lokalizace podmínek
- 10x více bakterií než je buněk v lidském těle

– Mikrobiom je soubor genů všech mikroorganismů osidlujících lidské tkáně a tekutiny

- Jedinečný otisk
- Projekt
- 100x více genů mikrobiomu než v lidském genomu (27 tis. genů)



Characterization of the microbiomes of healthy human subjects at five major body sites, using 16S and metagenomic shotgun sequencing.

Enter HMP1



Characterization of microbiome and human host from three cohorts of microbiome-associated conditions, using multiple 'omics technologies.

Enter iHMP

[NIH Human Microbiome Project](#)
Arnold et al., 2019

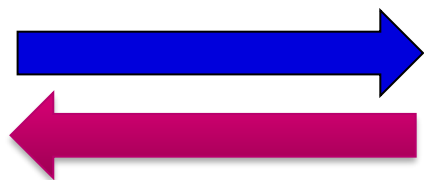


MUNI
MED

Člověk

Filozofický pohled

- Mozek
 - Osobnost a myšlení
- Imunitní systém
 - Adaptivní IS
- Genom
 - Fenotyp



Lidská mikrobiota

- Eukaryota
 - Houby
 - Prvoci
- Bakterie
- Archaea
- Viry
- Spojivky
- Ústní dutina
- Dýchací cesty
- Mléčné žlázy
- GIT
- Kůže
- Urogenitální trakt

Lidská mikrobiota

Mozek

– Osa střevo-mozek

- Stres, deprese, autismus, PD, AD
- Regulace pomocí pre- a probiotik

– SCFA regulují GPR41-

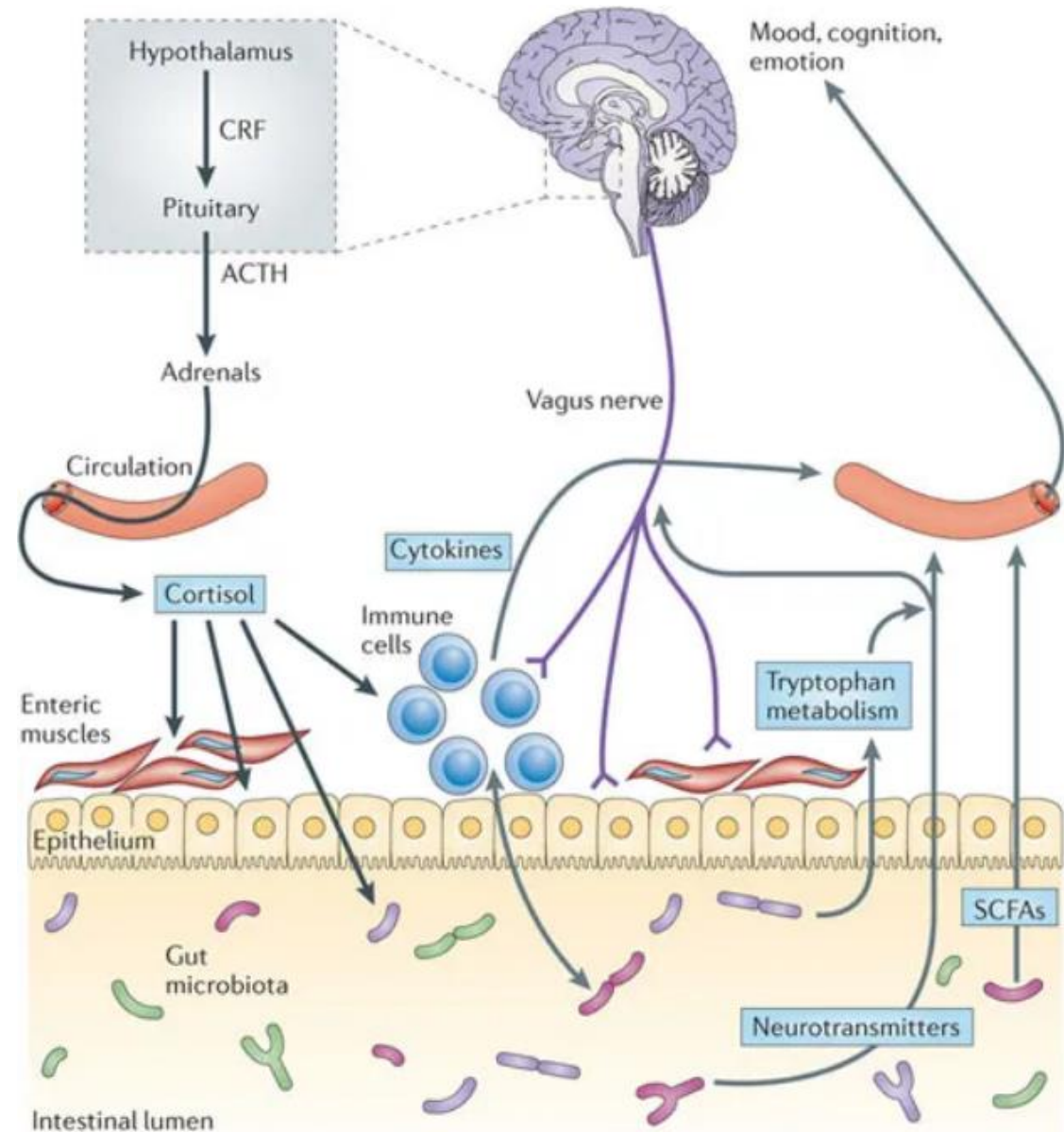
zprostředkovanou aktivitu

sympatického NS – E výdej

– Tryptofan má přímý vliv na spánek

– Neurotransmitery

– Cytokiny



[Kimura et al., 2011](#)

[Jenkins et al., 2016](#)

[Cryan a Dinan, 2012](#)

Nature Reviews | Neuroscience

Lidská mikrobiota

Imunitní systém

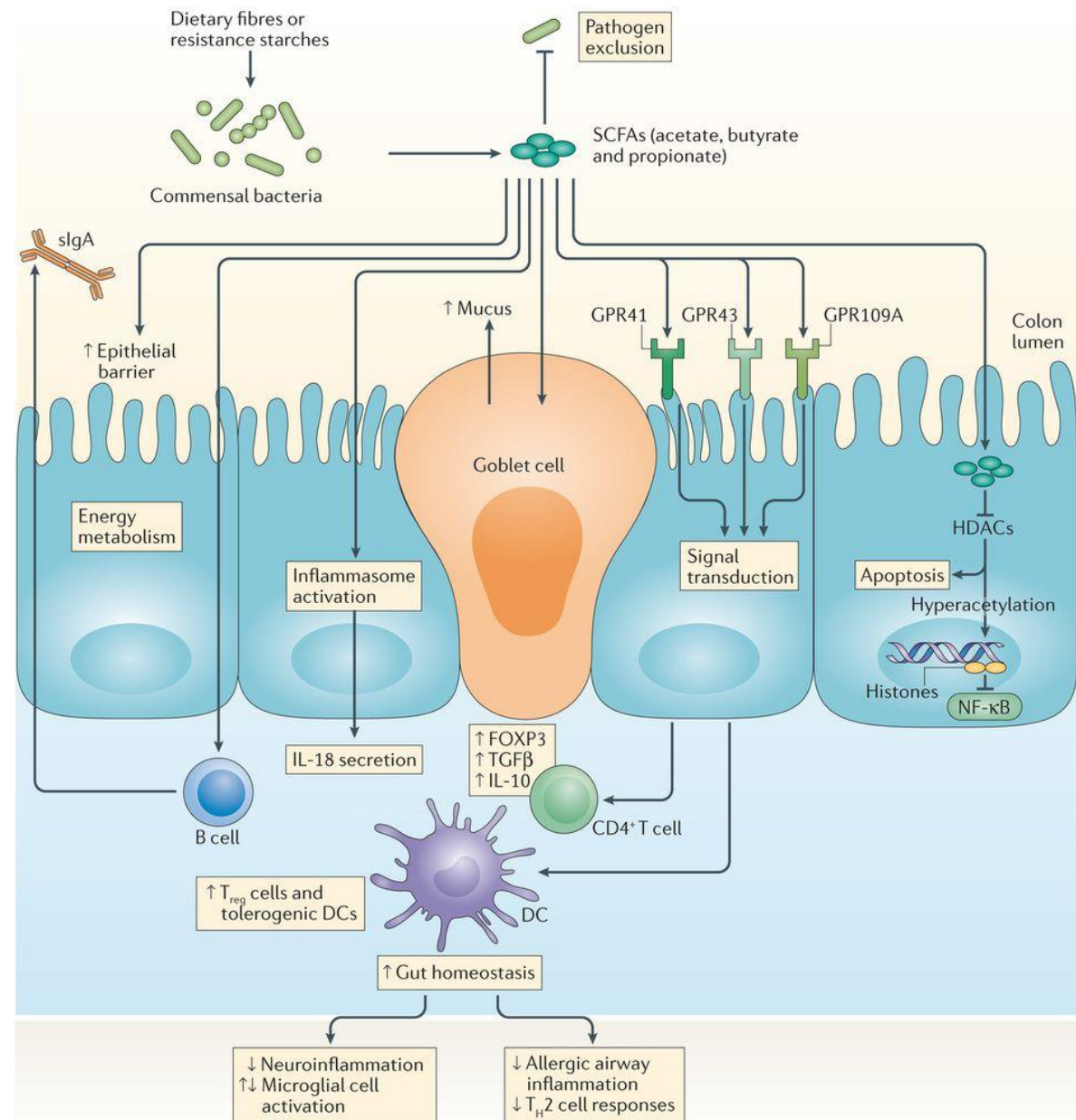
– SCFA

- Stimulace produkce střevního hlenu
- Diferenciace B buněk na plazmatické buňky produkující Ig
- Spojeny s protizánětlivým fenotypem (inhibice histonových deacetyláz)

– *Bacteroides fragilis* PSA

- Indukce CD4⁺ T lym profil – indukce Treg a suprese Th17 a Th1

– Niacin, tryptofan, taurin (inflamazom)



[Rooks a Garrett, 2016](#)

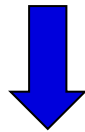
[Belkaid a Hand, 2014](#)
Nature Reviews | Immunology

MUNI
MED

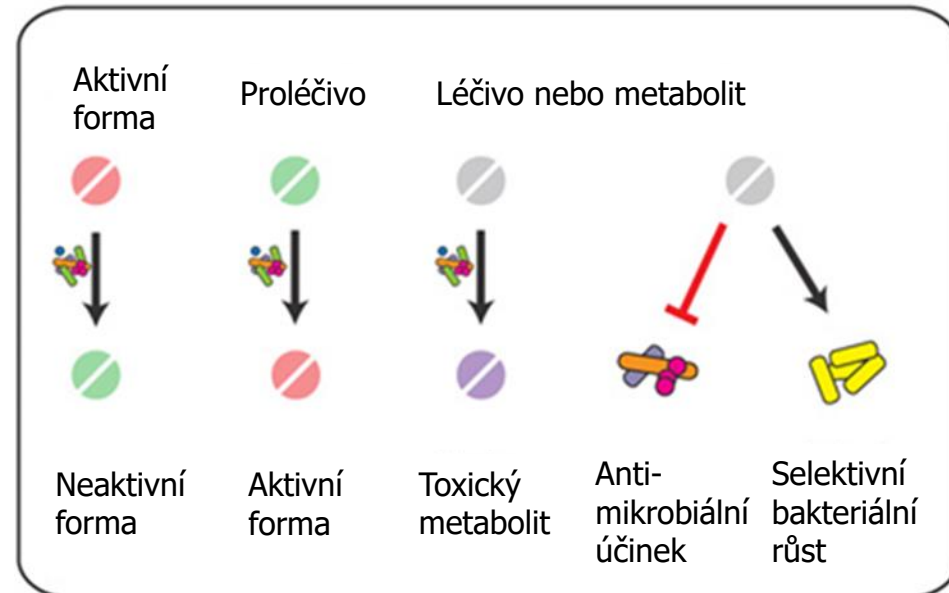
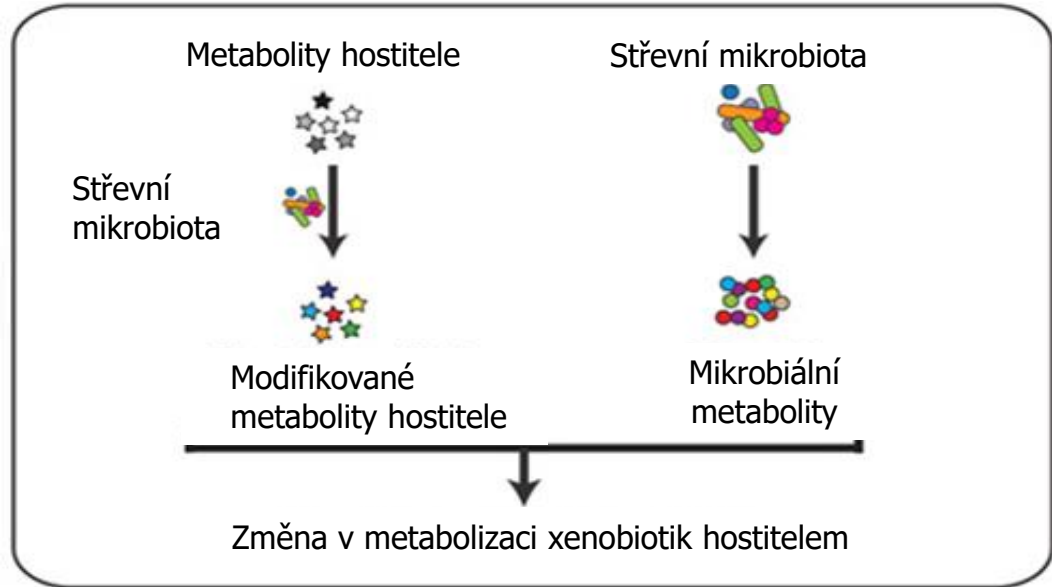
Lidský mikrobiom

„Druhý genom“

- Epigenetické modifikace
- Metabolizace xenobiotik (nepřímo/přímo)



- **Personalizovaná terapie**



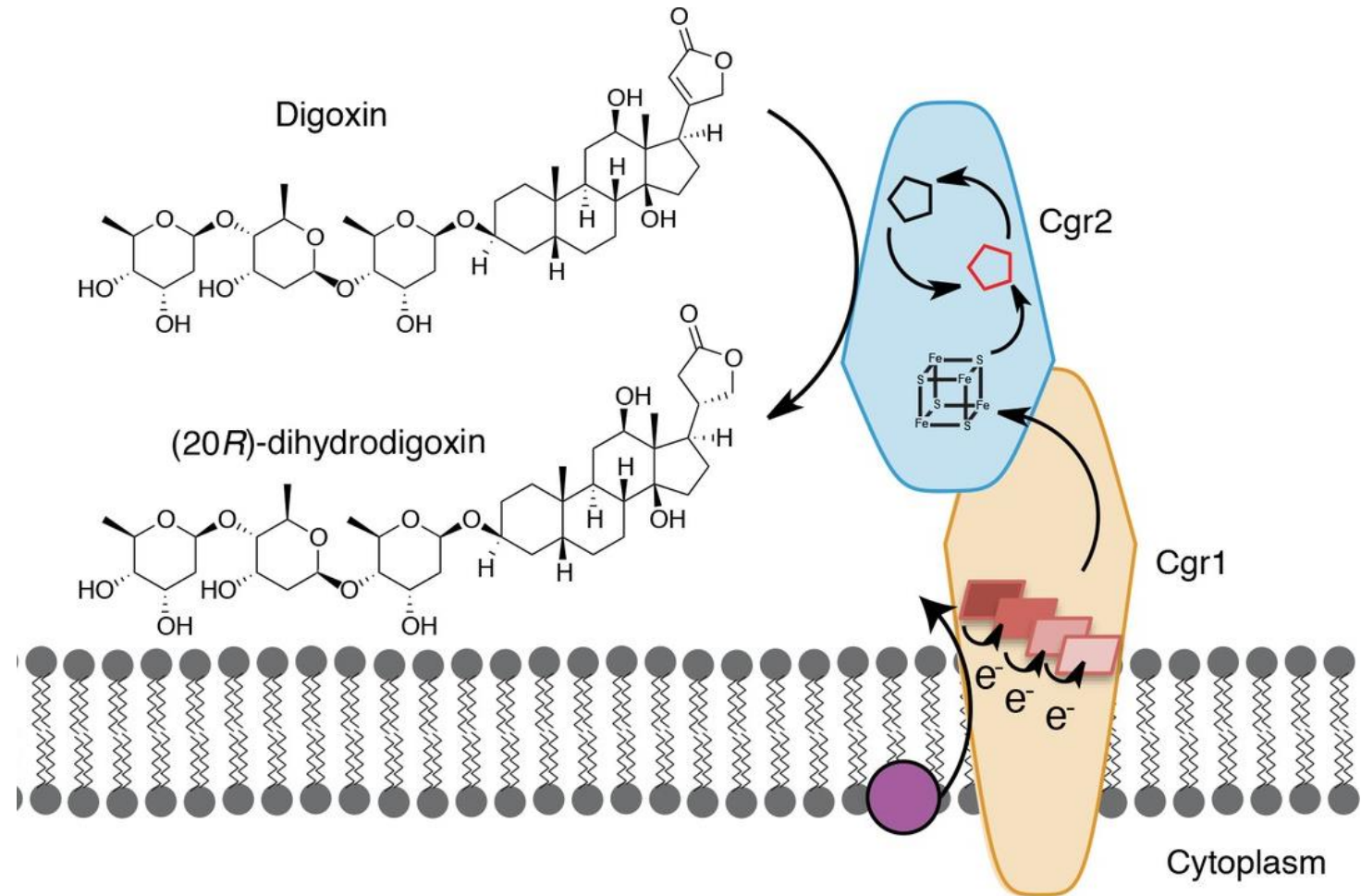
[Sayers et al., 2018](#)

[Spanogiannopoulos et al., 2016](#)

Lidská mikrobiota

Farmakoterapie

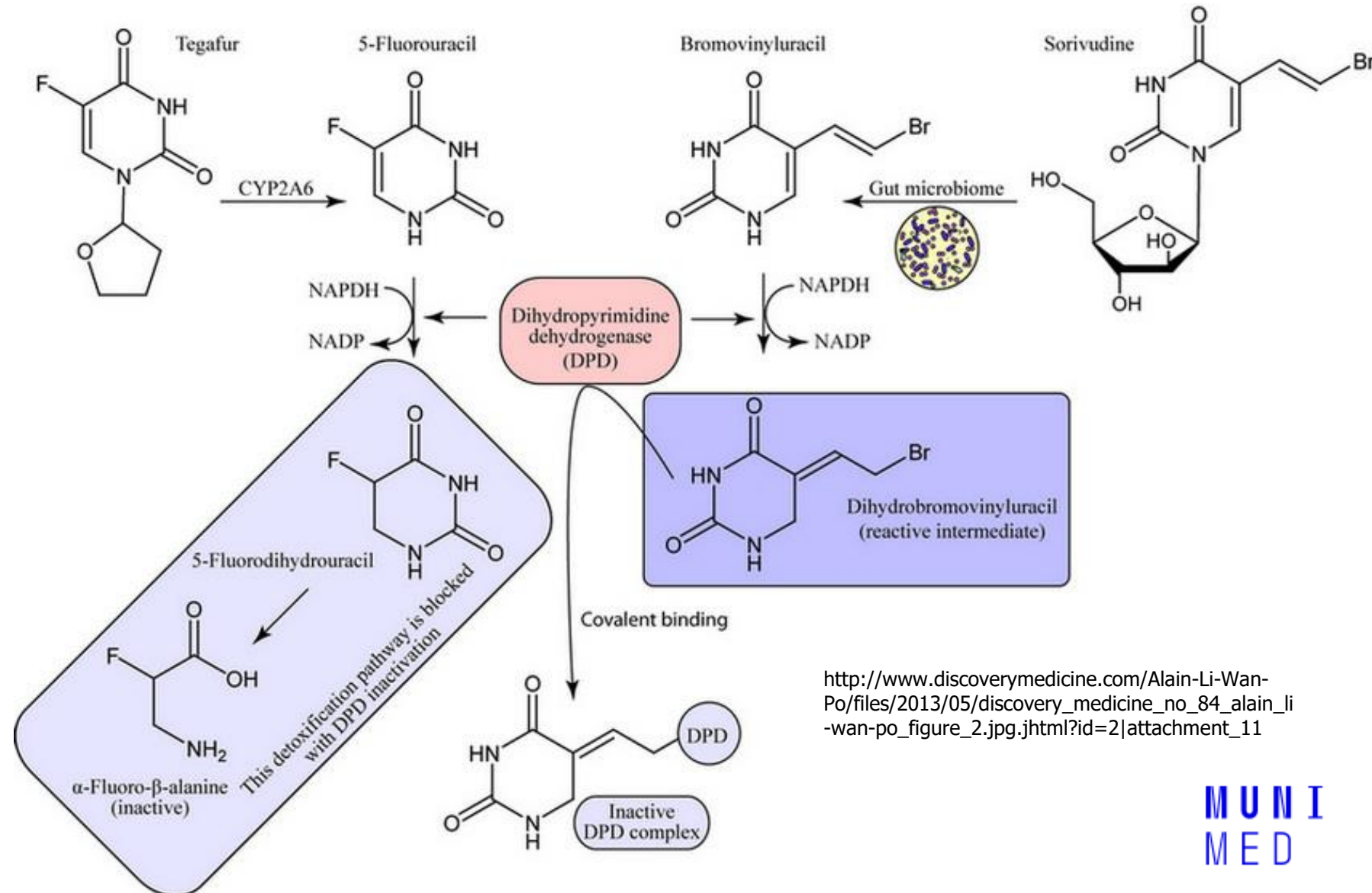
- terapie pacienta se srdečním selháním nebo arytmií pomocí digoxinu
- *Eggerthella lenta* – běžně, jen specifický kmen s geny *cgr1* a *cgr2* inaktivuje digoxin
- Arg inhibuje operon *cgr1* / *cgr2* geny



Lidská mikrobiota

Farmakoterapie

- orální antivirotikum
sorivudin
- protinádorové léčivo
tegafur
- *Bacteroides* sp.

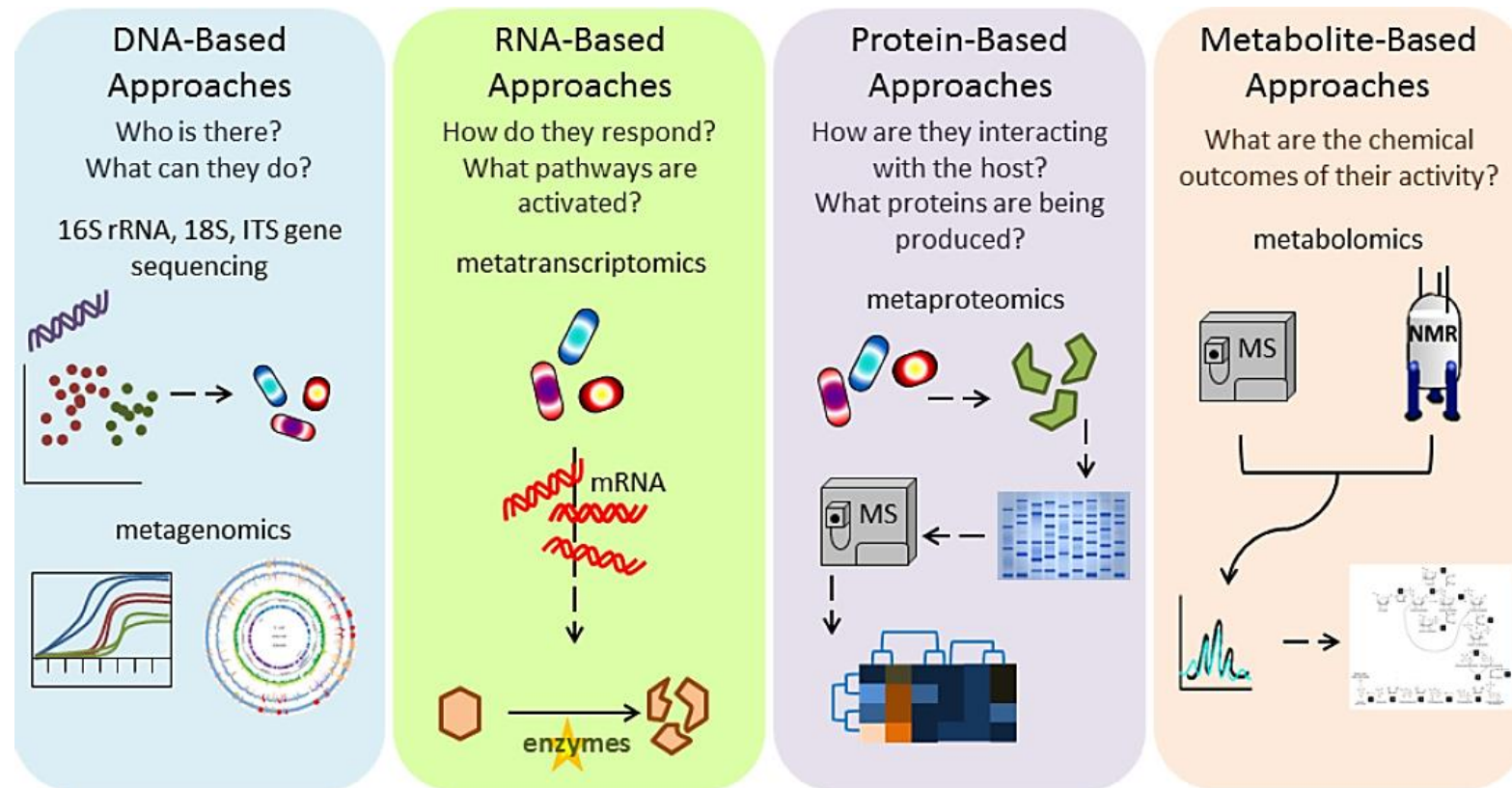


http://www.discoverymedicine.com/Alain-Li-Wan-Po/files/2013/05/discovery_medicine_no_84_alain_li-wan-po_figure_2.jpg.jhtml?id=2|attachment_11

Hostitelský mikrobiom

Vize

– Interakce mezi hostitelem a orálním mikrobiomem – kombinace přístupů



Farmaceutický výzkum

Vize

– Vývoj léčiv:

- s vyšší účinností (identifikace genů tzv. „drug targets“)
- s nižšími NÚ (stanovení individuální genetické predispozice pacienta + PREDIKCE účinnosti/toxicity potenciálních léčiv na základě změn v profilu genové exprese)
- pro cílenou a kauzální terapii, tj. genovou terapii (identifikace genů asociovaných s patogenezí choroby)

– Postavení farmakogenetiky a farmakogenomiky je krucální.

Informace o duševním vlastnictví

- Tato prezentace je autorským dílem vytvořeným zaměstnancem Masarykovy univerzity.
- Studenti kurzu/předmětu mají právo pořídit si kopii prezentace pro potřeby vlastního studia.
- Jakékoliv další šíření prezentace nebo její části bez svolení Masarykovy univerzity je v rozporu se zákonem.

M A S A R Y K O V A
U N I V E R Z I T A