

Genetika a její uplatnění ve farmacii

Farmakogenetika

Významné polymorfismy a jejich vliv
na farmakoterapii

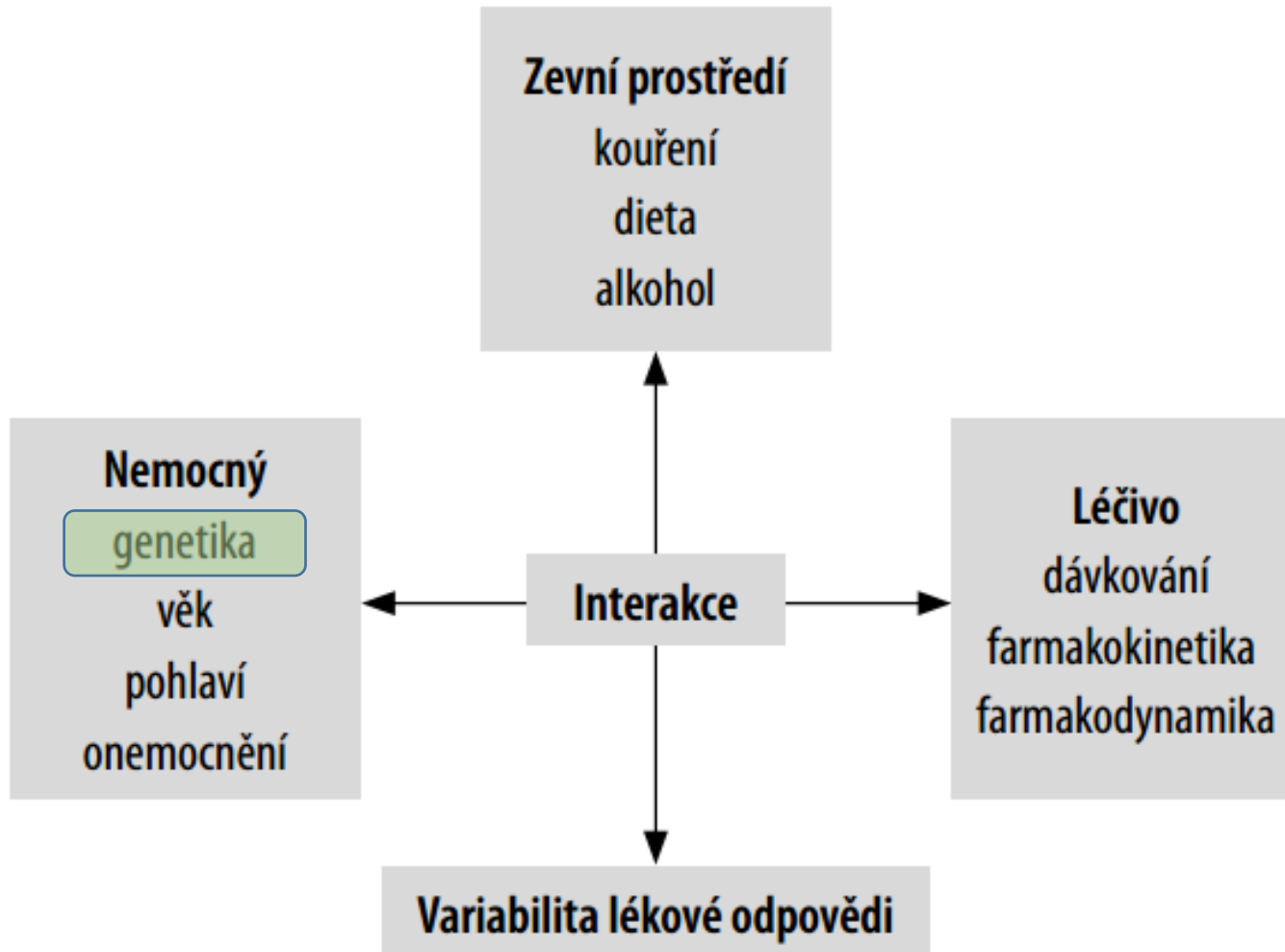
Genetika ve farmacii

- **Farmaceutická praxe**
- velké množství léčiv
- farmakologické účinky, nežádoucí účinky, lékové interakce



- rozdíly v reakci na léky
 - rozvoj určitých vedlejších účinků po podání léčiva
 - změny v rychlosti a rozsahu metabolismu léků
-
- **Správné léčivo pro správného pacienta**

Variabilita lékové odpovědi

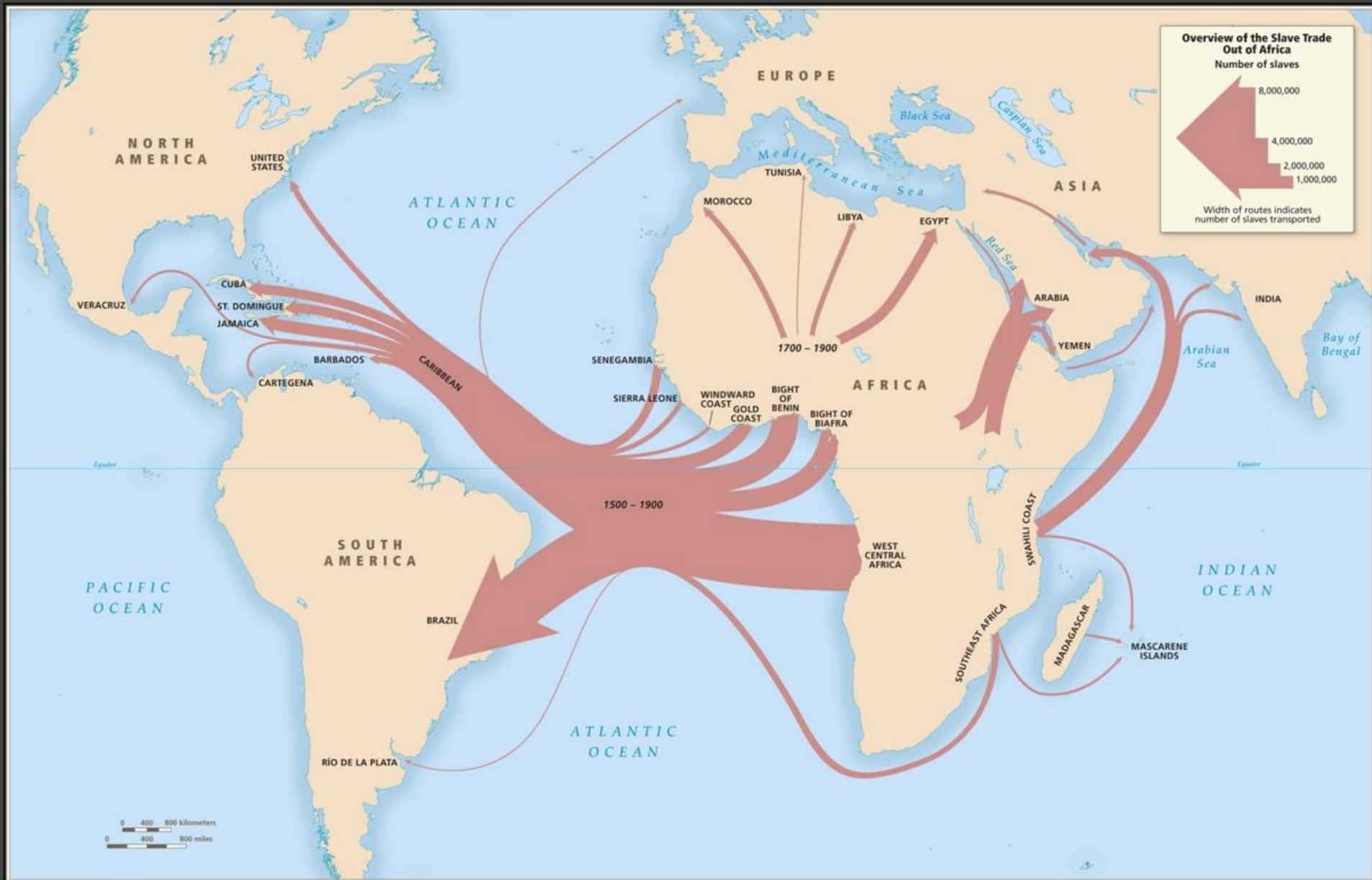


Farmakogenetika

- vztah genetické variability a **reakce na léčiva**
- snaží se vysvětlit variabilitu lékové odpovědi a hledat **genetickou** příčinu těchto rozdílů
- mezi jedinci
- genetické rozdíly mezi populacemi
- reprezentuje pouze jednu z mnoha genetických odpovědí na environmentální vlivy
- **potrava** (sůl a rozvoj hypertenze)
- **příjem potravy** (hladovění a DM II)
- **boj s infekcí** (rezistence na tuberkulózu, HIV)
- mutace Delta32, protein CCR
- přibližně 1 % bělošské populace, severní Evropa

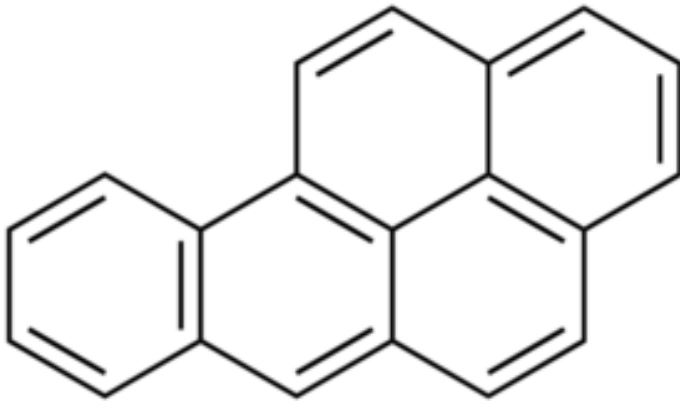


Map 1: Overview of the slave trade out of Africa, 1500-1900



Farmakogenetika

- XRCC5 = **OSTRAGEN**



- podjednotka ATP-dependentní DNA helikázy II
- oprava dvouvláknových zlomů DNA

FarmakoGENETIKA

vs.

FarmakoGENOMIKA

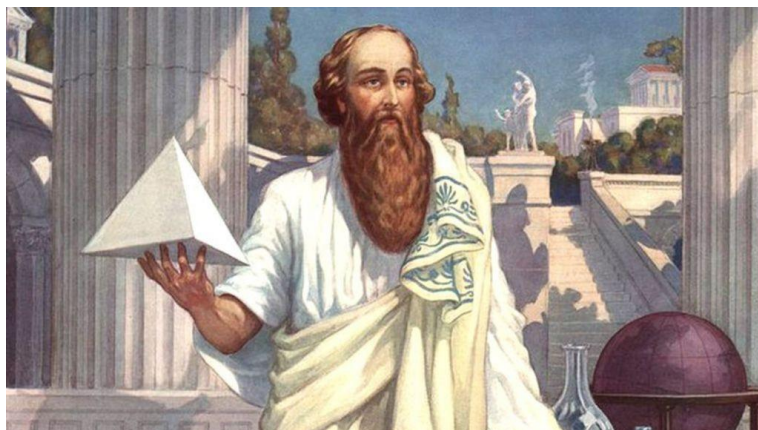
- oba pojmy zaměňovány
- farmakogenetika
- rozdílné účinky léčiva na různé pacienty
- genetická variabilita pacientů
- individualizace farmakoterapie

- farmakogenomika
- rozdílné účinky léčiv na genovou expresi
- expresní profil
- použití metod genomiky pro objevování nových léčiv a bližší charakterizaci těch známých

?	farmakoGENETIKA	farmakoGENOMIKA
kdy se objevila	1957	1997
co zkoumá	několik genů	celý genom
co sleduje	změny v genech	genovou expresi
co chce ověřit	bezpečnost léčiva	účinnost léčiva
využití	individualizace farmakoterapie vysvětlení nežádoucích účinků	výzkum a vývoj léčiv cíle pro nová léčiva

Historie

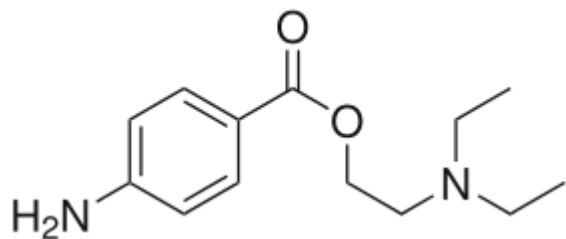
- Pythagoras (570 - 495 př. n. l.)
- pozorování individuálních odlišností v reakci na podanou látku/jídlo
- *Vicia faba*



- o 2 400 let později: defekt enzymu glukóza-6-fosfát dehydrogenáza (1:2000), po pozření syrových bobů dochází k **hemolytické anémii**
- kys. acetylsalicylová, fenacetin, sulfonamidy

Historie

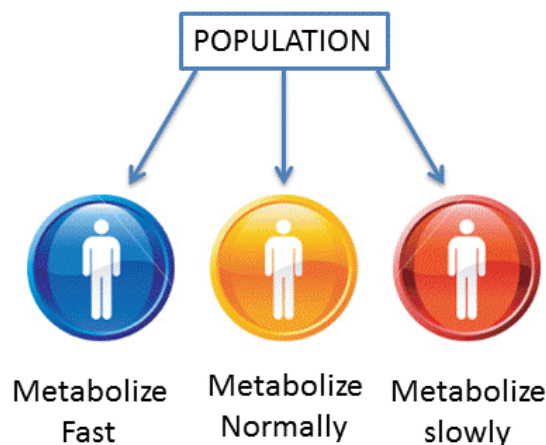
- 20. století
- **hemolytická anémie** po podání primachinu (antimalarikum)
- **protrahovaná apnoe** po podání sukcinylcholinu (změněná kinetika butyrylcholinesterázy)
- fatální **otravy prokainem**



- Berlín, 1948

Historie

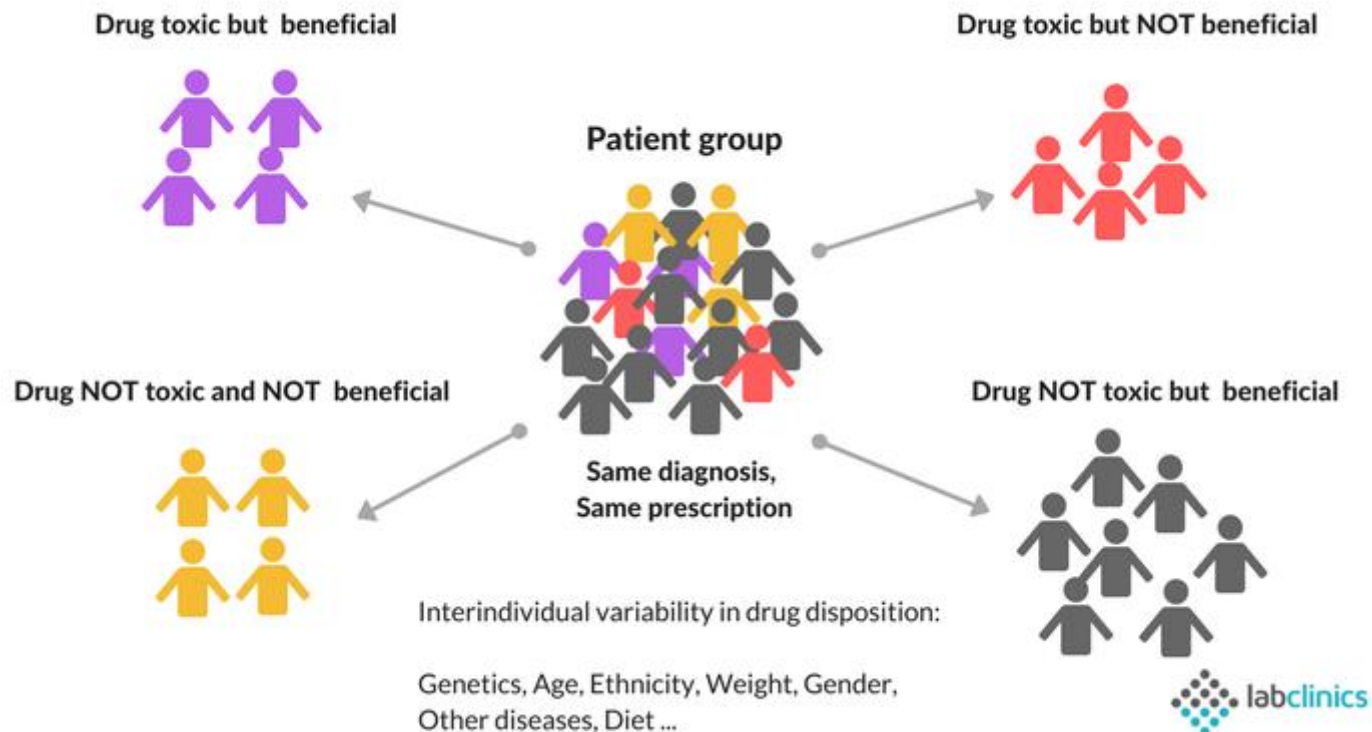
- rychlá a pomalá **acetylace isoniazidu** (N-acetyltransferáza 2)
- proléčivo
- distribuováno intracelulárně, transformace na aktivní metabolit
- blokuje tvorbu kys. mykolové (součást buň. stěny mykobakterií)



- vyšší incidence NÚ u pomalých acetylátorů (vyšší plazm. konc. isoniazidu)
- nemá efekt na účinnost přípravku

Variabilita lékové odpovědi

- některé lékové skupiny účinné pouze u 25-60 % pacientů
- vysoká terapeutická odpověď: NSAID
- nízká terapeutická odpověď: nádorová onemocnění



Genetický polymorfismus

- genetická rozmanitost je způsobena výskytem genetických variant (především záměny jednotlivých nukleotidů)
- variabilita metabolické aktivity je dána přítomností různých typů alel (jedna z více alternativních forem genu) daného enzymu



POLYMORFISMUS

- v lidském genomu se předpokládá existence několika milionů genetických variant

Polymorfismus

- stav, kdy v populaci existují pro určitý **znak** minimálně 2 genetické varianty (**alely**)
- frekvence jeho výskytu musí v populaci **přesahovat 1 %**
- pokud je výskyt menší, mluvíme o náhodném výskytu – **mutaci**

- podstatou genového polymorfismu je **mutace** v DNA
- vzhledem k variabilitě genetického kódu se nemusí jednotlivé polymorfismy vždy projevit, obzvláště vyskytují-li se v nekódujících oblastech – **intronech**

- **sekvenční** – SNP, indel
- **repetitivní** – msat, CNV (copy number variation)

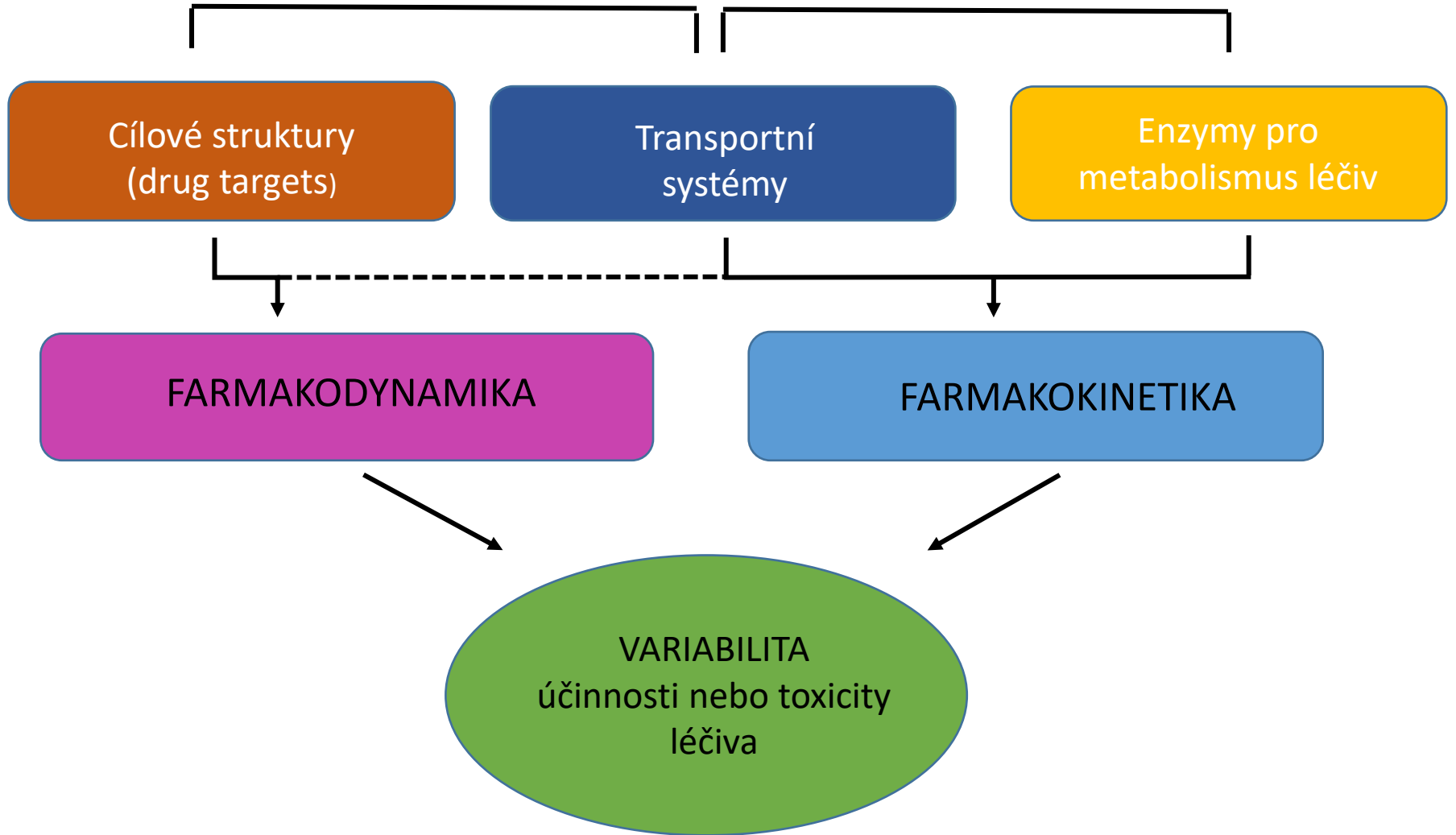
Polymorfismy

- 1. Mutace v kódující oblasti
- záměna aminokyselin v proteinovém řetězci
 - změna aktivity enzymu - vliv na metabolismus léčiva (urychlení nebo zpomalení metabolických procesů : degradace účinné látky nebo naopak vznik účinné látky - proléčivo)
 - změna vazebné schopnosti receptorového proteinu - vliv na efektivitu léčiva, vliv na efektivitu celé signální kaskády
 - změna vlastností transportního proteinu

Polymorfismy

- 2. Mutace v regulačních oblastech genu
- změna genové exprese
- nedostatek nebo nadbytek proteinu kódovaného tímto genem
 - enzym - vliv na metabolismus léčiva, urychlení nebo zpomalení metabolických procesů : degradace účinné látky nebo naopak vznik účinné látky
 - transportní protein - vliv na absorpci, distribuci i eliminaci
 - receptorový protein - vliv na efektivitu léčiva, vliv na efektivitu celé signální kaskády
 - protein tvořící iontový kanál - vliv na hospodaření s ionty a s tím spojené děje
- 3. Mutace v oblasti rozhraní intronu a exonu
- změna sekvence DNA může vést k chybnému sestřihu primárního transkriptu a v důsledku toho ke zkrácení nebo prodloužení proteinového řetězce a ztrátě nebo omezení funkčnosti kódovaného proteinu

FARMAKOGENETIKA



Farmakokinetika

- procesy, kterými organismus působí na léčivo
- osud léčiva v organismu a jeho účinek z hlediska časového průběhu
- matematický popis

- děje:

▶ Absorpce (transportní proteiny)

▶ Distribuce (transportní proteiny)

▶ Metabolismus (enzymy)

▶ Exkrece (transportní proteiny)

Přenašeče

- Rodina **OATP** (organické aniontové transportní polypeptidy)
- Rodina **OAT** (organické aniontové transportéry)
- Rodina **OCT** (organické kationtové transportéry)

- extrapolace údajů získaných *in vitro* o jednom transportéru je pro klinické důsledky (*in vivo*) velmi obtížná
- ve většině případů je přítomno a pro transport léčiva využíváno několik transportérů s překrývající se substrátovou specifitou
- přenos je často výsledkem vzájemného působení různých transportérů nacházejících se jak v bazolaterální, tak v apikální membráně epitelových buněk

Rodina OATP

- organické aniontové transportní polypeptidy
- A, B, C, D, E, F a OATP 8
- transport endogenních látek:
 - OATP-A: žlučové kyseliny
 - OATP-C: žlučové kyseliny, sulfátové a glukuronidové konjugáty
 - OATP-E: prostaglandin E2

Rodina OATP

- léčiva

Gene (old symbol)	Protein	Alias ^a	Tissues ^b	Drug substrates ^c
<i>SLCO1A2</i> (<i>SLC21A3</i>)	OATP1A2	OATP-A	Brain, liver, kidney	Fexofenadine, oubain, <i>N</i> -methyl quinine, D-penicillamine, rosuvastatin
<i>SLCO1B1</i> (<i>SLC211A6</i>)	OATP1B1	OATP-C	Liver	Statins, rifampin, oubain, D-penicillamine, troglitazone (-sulfate), rosuvastatin, pravastatin, atorvastatin
<i>SLCO1B3</i> (<i>SLC21A8</i>)	OATP1B3	OATP8	Liver	Digoxin, rifampin, oubain, <i>N</i> -methyl quinine, D-penicillamine, MTX, (pravastatin), rosuvastatin, cyclosporin
<i>SLCO2B1</i> (<i>SLC21A9</i>)	OATP2B1	OATP-B	Liver, placenta, intestine, kidney	Benzylpenicillin, rosuvastatin

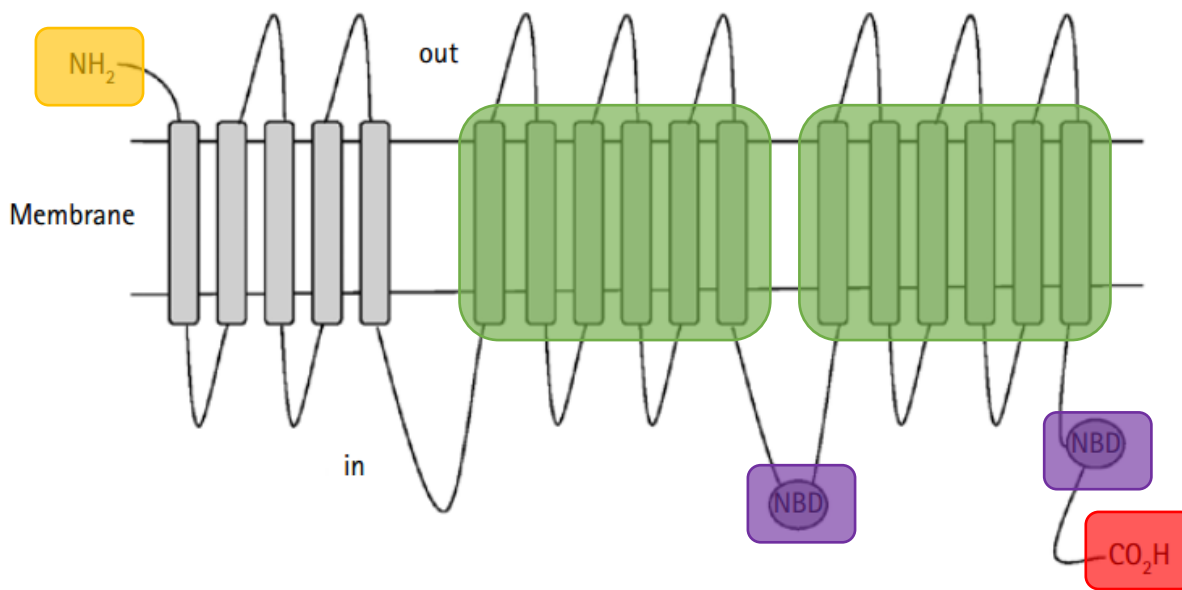
	388A>G	521T>C	Transport activity	Allele frequency		
				Japanese	Caucasians	Sub-Sahara Africans
<i>SLCO1B1</i> *1a	A	T	Reference	33-35%	56%	21%
<i>SLCO1B1</i> *1b	G	T	↑ or →	46-54%	26%	77%
<i>SLCO1B1</i> *5	A	C	↓	0%	2%	0%
<i>SLCO1B1</i> *15	G	C	↓	10-15%	16%	2%

Efluxní systémy

- ovlivňují biologickou dostupnost
- snižují průnik léčiva do místa účinku
- až k bodu, kdy jeho množství klesne pod minimální efektivní koncentraci
- ovlivněním transportu léčiva (prostřednictvím inhibice nebo indukce), mohou změnit plazmatické koncentrace v čase a při současném podávání jiných léčiv se mohou objevit závažné lékové interakce (lék-lék)
- multi drug resistance

Efluxní systémy

- ABC transportní proteiny (ATP-binding cassette)
- ATP-dependentní efluxní pumpy
- popsány ve všech organismech
- 8 sub-rodin, kódovány geny na různých chromozomech
- dvě transmembránové domény (6x alfa helix) a nukleotid-vázající doména



P-glykoprotein

- exprimován i v normálních tkáních (střevo, játra, ledviny, placenta, testes)
- v endoteliálních buňkách kapilár mozku, kde se podílí na funkci hematoencefalické bariéry
- pravděpodobně jako ochranný mechanismus proti xenobiotikům

Pharmacological important human drug transporters

Gene (old symbol)	Protein	Alias ^a	Tissues ^b	Drug substrates ^c	Pathophysiology
<i>ABCB1</i>	MDR1	<i>P-gp</i>	Liver, intestine, kidney, blood-brain barrier, lymphocytes,	Digoxin, fexofenadine, talinolol, loperamide,	Multi-drug resistance
<i>ABCB4</i>	MDR3		Liver	Bile salts	progressive familial intrahepatic cholestasis drug-induced cholestasis intrahepatic cholestasis of pregnancy
<i>ABCB11</i>	BSEP	Sister <i>P-gp</i>	Liver	Phosphocholine	

Substráty P-glykoproteinu

Category	Drug	Category	Drug
Anti-cancer drugs	Daunorubicin Doxorubicin Doxetaxel Irinotecan Mitomycin C Mitoxantrone Paclitaxel Tamoxifen Tenoposide Topotecan Vinblastine Vincristine	Antiemetics	Domperidon Antiemetics Domperidon
Antibiotics	Cefazolin Cefoperazon Erythromycin Levofloxacin	Cardiac drugs	Amiodaron Digitoxin Digoxin Propafenone Quinidine
CNS drugs	Perphenazin Perphenazine Phenoxazine Phenytoin	Ca ⁺⁺ -blockers	Diltiazem Mibefradil Nicardipine Verapamil
Antihistamins	Fexofenadine Terfenadine Cimetidine Ranitidine	Immuno-supressants	Cyclosporin Tacrolimus
HIV protease inhibitors	Amprenavir Indinavir Nelfinavir Ritonavir	Lipid-lowering drugs	Atorvastatin Lovastatin Simvastatin
		Morphins	Morphine Loperamide
		Steroids	Aldosterone Dexamethasone Hydrocortisone

P-glykoprotein

- indukce a inhibice P-glykoproteinu jsou považovány za základní mechanismus lékových interakcí!!!

Inhibitors of PGP (inhibitors of MDR1)

Tricyclic ring structures

Phenoxazine
Phenothiazine
Phenoxazone
Resurfin acetate
Xanthene
Xanthene carboxylic acid
Phenanthroline
Acridine
Acridine orange
Quinacrine

Alkaloids

Colchicine
Reserpine
Staurosporine

Antimalaria drugs

Primaquine
Chloroquine

Neuroleptics

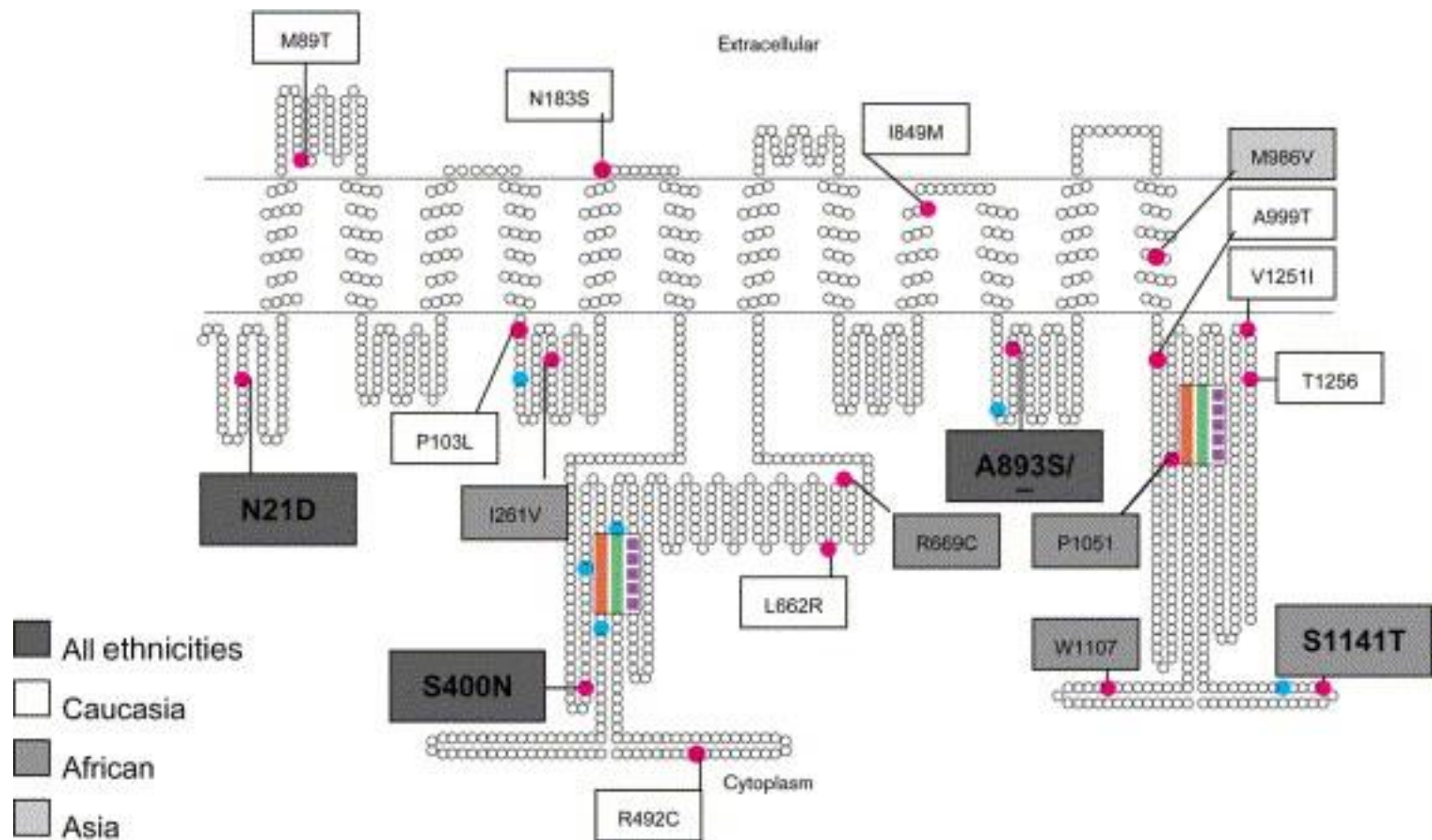
Phenothiazines
Thioxanthene
Flupentixol

Peptides

Prenylcysteines

Polymorfismy - P-glykoprotein

- v genu MDR1 nalezena celá řada genových polymorfismů



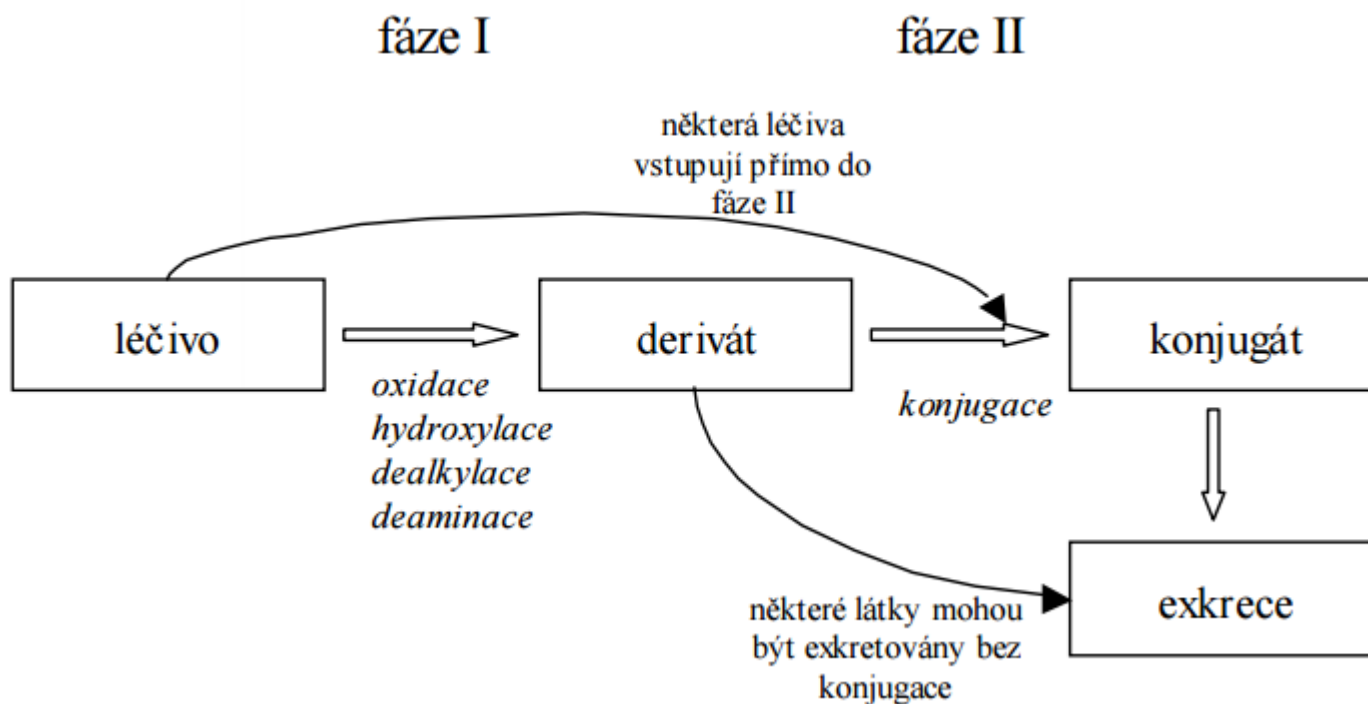
Farmakokinetika

- procesy, kterými organismus působí na léčivo
- osud léčiva v organismu a jeho účinek z hlediska časového průběhu
- matematický popis

- děje:
 - ▶ Absorpce (transportní proteiny)
 - ▶ Distribuce (transportní proteiny)
 - ▶ Metabolismus (enzymy)
 - ▶ Exkrece (transportní proteiny)

Fáze biotransformace

- I. fáze (nesyntetická)
- II. fáze (syntetická)



Fáze biotransformace

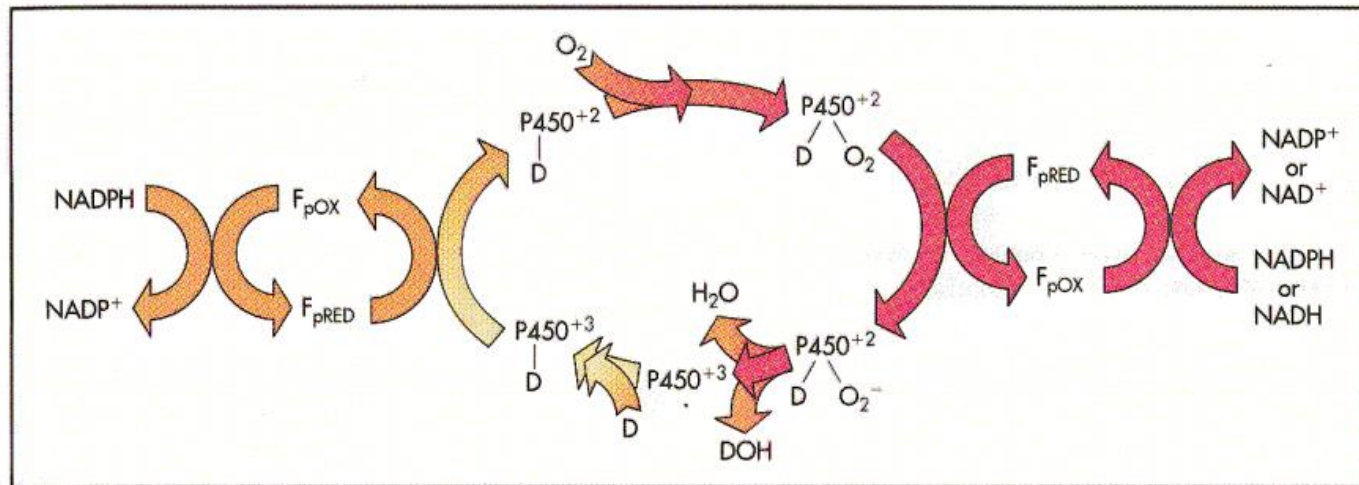
- I. fáze (nesyntetická)

▶ oxidativní reakce

▶ redukční reakce

▶ hydrolytické reakce

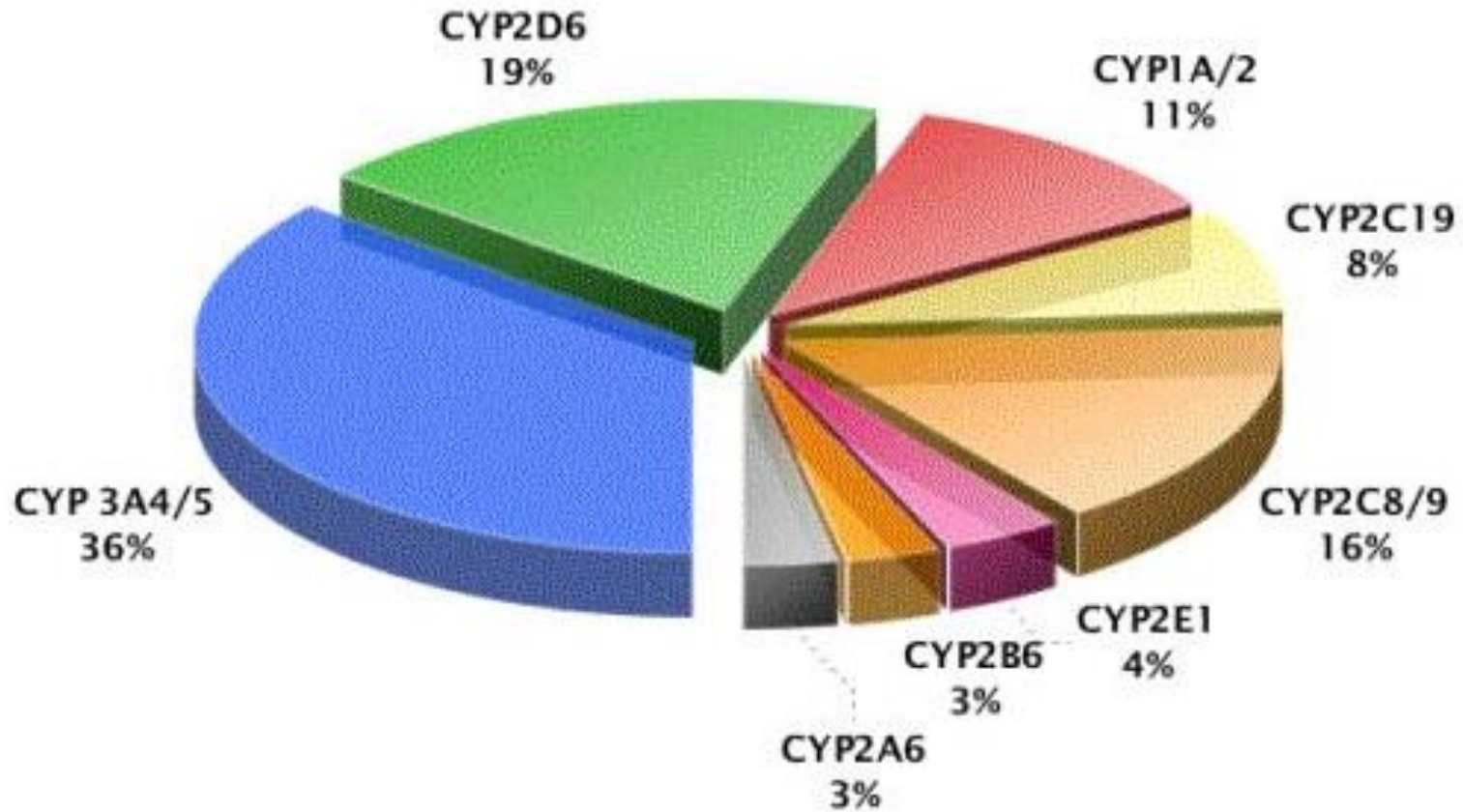
- ve většině případů katalyzovány monooxygenázovým systémem cytochromu P-450



Cytochrom P450

- obsahuje hem s atomem železa jako centrálním atomem
- lidský genom obsahuje 57 genů, organismus exprimuje kolem 100 izoform, převážně v játrech
- rodiny 1, 2 a 3 - metabolismus xenobiotik
- rodiny 4 až 51 - metabolismus endogenních látek (steroly, steroidy, žlučové a mastné kyseliny, atd.)

CYP - isoformy



CYP - isoformy

Izoenzym	Substrát
CYP3A4	tricyklická antidepresiva, SSRI erytromycin, klaritromycin, lovastatin, simvastatin, blokátory kalciových kanálů, terfenadin, astemizol, loratadin, midazolam, alprazolam, triazolam, cisaprid, karbamazepin, omeprazol, cyclosporin, inhibitory HIV proteáz, pohlavní hormony indukce → až selhání orálních kontraceptiv
CYP2D6	tricyklická antidepresiva, SSRI, venlafaxin fenothiaziny, haloperidol, selegilin, lipofilní beta-blokátory, v bělošské populaci pomalí omeprazol, dextromethorfan, metabolizátoři debrisoquinu kodein, oxycodon, hydrocodon, propafenon, risperidon

CYP - isoformy

Izoenzym	Substrát
CYP2C9	nesteroidní antiflogistika (ibuprofen, diclofenak), phenobarbital, phenytoin, S-warfarin, losartan, tolbutamid, sulfonamidy, dapson, fluvastatin, diazepam, tenazepam, fluoxetin, moclobemid
	v bělošské a asijské populaci pomalí metabolizátoři → nutné nižší dávky léků (zabráníme zvýšené sedaci)
CYP2C19	tricyklická antidepresiva, diazepam, tenazepam, mefenytoin, fenytoin, barbituráty, valproová kys., omeprazol, lanzoprazol

CYP - isoformy

- inducibilní

Izoenzym	Enzymový inhibitor	Enzymový induktor
CYP3A4	ketokonazol, itrakonazol, flukonazol, erytromycin, klaritromycin, tricykl. antidepresiva, nefazodon, venlafaxin, fluvoxamin, fluoxetin, sertralin, cyclosporin, ritonavir, omeprazol, lansoprazol, blokátory kalciových kanálů (verapamil, diltiazem), midazolam, grapefruitová šťáva, kortikosteroidy, tamoxifen	fenytoin, barbituráty, rifampin, rifabutin, troglitazon, primidon, griseofulvin, dexamethazon, cyclofosfamid, karbamazepin
CYP2D6	chinidin, ketokonazol, fluoxetin, paroxetin, sertralin, tricyklická antidepresiva, bupropion, fenothiaziny, terbinafin, cimetidin, moclobemid, mibefradil, amiodaron, ritonavir	není indukovatelný

CYP - isoformy

- inducibilní

Izoenzym	Enzymový inhibitor	Enzymový induktor
CYP2C9	fluvoxamin (ostatní SSRI slabý vliv), omeprazol, amiodaron, tolbutamid, cimetidin, azolová antimykotika, ritonavir, zafirlukast	rifampicin, fenobarbital, fenytoin, karbamazepin
CYP2C19	fluvoxamin, fluoxetin, paroxetin, omeprazol, cimetidin (slabý vliv), azolová antimykotika (slabý vliv), ticlopidin, ritonavir	rifampicin, fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, prednison, norethisteron

CYP - isoformy

Izoenzym CYP1A (12 % jaterních izoenzymů)

Podléhá často indukčním vlivům vnějšího prostředí (kouření, příjem grilovaného masa, užití parfémů). Klinicky významné interakce probíhají na této isoformě zřídka (příkladem může být kompetitivní inhibice theofylínu a kofeinu).

- 1A1
- arylhydrokarbonhydroxyláza (AHH): metabolizuje polycyklické uhlovodíky cigaretového kouře
- vznikají karcinogenní epoxidové formy
- 4 polymorfní formy

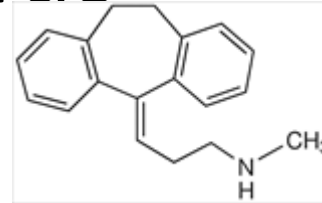
vysoce indukovatelné formy - ↑ riziko ca plic (cigaretový kouř zároveň obsahuje induktory)

homozygoti pro slabě indukovatelnou formu - ↓ riziko karcinomu plic

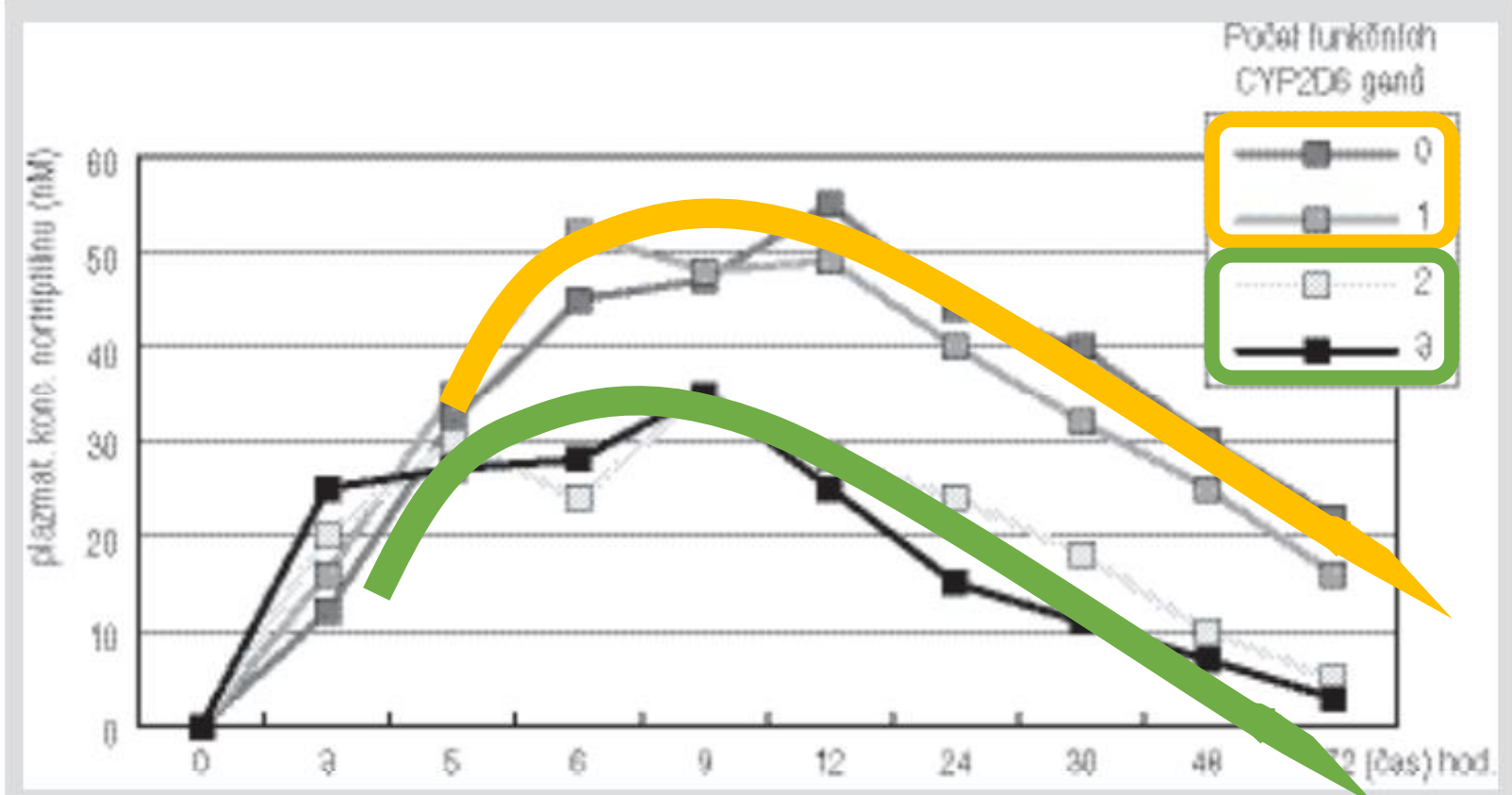
CYP - polymorfismus

Genetic Polymorphisms of Cytochrome P450 (CYP) 3A4 Copyright EBM Consult					
Allele	Population	Single Nucleotide Polymorphism	Location	Enzyme Activity	Notes:
<i>CYP3A4*1</i>	General population	Wild-type; 27,196 bp	7q22.1	Normal	Also known as CYP3A4*1A or CYP3A4-W
<i>CYP3A4*1B</i>	African Americans 53% Asians 0% Caucasians 9%	A-392G	5'-promoter	↓	Also known as CYP3A4-V. Decreased enzyme production due to missense mutation.
<i>CYP3A4*2</i>	African Americans 0% Asians 0% Caucasians 2.7%	T15713C (S222P)	Exon 7	↓	Missense mutation.
<i>CYP3A4*3</i>	Caucasians 1.1%	T23171C (M445T)	Exon 12	↓	Missense mutation.
<i>CYP3A4*4</i>	Asian <1%	A13871G (I118V)	-	↓	
<i>CYP3A4*5</i>	Asian <1%	C15702G (P218R)	-	↓	
<i>CYP3A4*6</i>	Asians <1%	17661_17662insA (277Framshift)	Exon 9	↓	Results in an early stop codon
<i>CYP3A4*7</i>	German or Swiss Caucasians 1.4%	G6004A (G56D)	Exon 3	↔	Similar activity to wild-type
<i>CYP3A4*8</i>	German or Swiss Caucasians <1%	G13908A (R130Q)	Exon 5	↓	
<i>CYP3A4*9</i>	German or Swiss Caucasians <1%	G14292A (V170I)	Exon 6	↔	Similar activity to wild-type
<i>CYP3A4*10</i>	African Americans 2% German or Swiss Caucasians <1% Hispanics 5%	G14304C (D174H)	Exon 6	↔	Similar activity to wild-type
<i>CYP3A4*11</i>	German or Swiss Caucasians <1%	C21867T (T363M)	Exon 11	↓	Reduced expression of gene thereby reducing activity
<i>CYP3A4*12</i>	German or Swiss Caucasians <1%	C21896T (L373F)	Exon 11	↓	
<i>CYP3A4*13</i>	German or Swiss Caucasians <1%	C22026T (P416L)	Exon 11	↓	Possible undetectable activity
<i>CYP3A4*14</i>	1-case report	T44C (L15P)	Exon 1	-	Mutation results in a non-synonymous mutation in the coding region
<i>CYP3A4*15A</i>	African American 2-4%	G14269A (R162Q)	Exon 6	↓	Missense mutation
<i>CYP3A4*16A</i>	Hispanics and Japanese 5%	C15603G (T185S)	Exon 7	↓	
<i>CYP3A4*16B</i>	Japanese 1.4%	C15603G (T185S), G20230A	Exon 7, Intron 10	↓	Missense mutation

CYP - polymorfismus



Graf 1. Vliv genetického polymorfizmu na rychlost matabolizace nortriptylinu



Alkoholdehydrogenáza

- katalyzuje oxidaci etanolu, ale i dalších primárních a sekundárních alkoholů na příslušné aldehydy a ketony
- cytosol buněk, přítomna ve vysokých koncentracích v játrech a žaludeční sliznici
- dimerní metalloprotein, který má ve své molekule atom Zn
- pět ADH tříd
- první třída ADH se skládá ze 3 isoenzymů, které jsou kódovány geny ADH1A, ADH1B a ADH1C
- ADH jednotlivých tříd se od sebe liší strukturou, tkáňovou distribucí, nebo substrátovou specifitou

ADH - polymorfismus

- ve všech sedmi genech pro ADH bylo dosud nalezeno 103 SNP
- pro gen ADH1B existují v různých populacích tři polymorfní varianty: ADH1B*1, ADH1B*2, ADH1B*3
- pro gen ADH1C existují dvě: ADH1C*1, ADH1C*2
- geneticky podmíněné rozdíly v metabolické aktivitě alkoholdehydrogenáz mohou souviset s riziky vzniku alkoholové závislosti
- ADH1B*2, ADH1B*3 a ADH 1C*1 mají zvýšenou katalytickou aktivitu, etanol je odbouráván rychleji a riziko vzniku alkoholové závislosti je sníženo
- se zvýšeným rizikem alkoholismu naopak může souviset alela ADH 1B*1

Název genů	Název proteinu	Rychlost přeměny (min ⁻¹)
DH ₁ A	α	30
ADH ₁ B* ₁	β ₁	40
ADH ₁ B* ₂	β ₂	350
ADH ₁ B* ₃	β ₃	300
ADH ₁ C* ₁	γ ₁	90
ADH ₁ C* ₂	γ ₂	40
ADH ₁ C* ₃₅₂ Thr	–	–
ADH ₄	π	20
ADH ₅	χ	100
ADH ₆	ADH ₆	?
ADH ₇	σ	1 800

Fáze biotransformace

- I. fáze (nesyntetická)

- ▶ oxidativní reakce

- ▶ redukční reakce

- ▶ hydrolytické reakce

- butyrylcholinesteráza ("pseudo-cholinesterase")
- polymorfismus - **sukcinylcholin** → **prolongovaná myorelaxace**
- až 4 % bělošské populace mají alely pro enzym se sníženou katalytickou aktivitou
- odbourávání sukcinylcholinu probíhá pomaleji a prodlužuje se tak jeho účinek, pacienti zůstávají paralyzováni i po probuzení z narkózy

Fáze biotransformace

- II. fáze (syntetická)
 - ▶ glukuronidace
 - ▶ sulfonylace
 - ▶ N-acetylace
 - ▶ methylace
 - ▶ konjugace s AMK, glutathionem

II. fáze biotransformace

- N-acetylace
- N-acetyltransferasa 2 (NAT2) je cytosolický enzym (játra, střevo)
- acetylované produkty (acetamidy) pak mohou být vylučovány močí
- polymorfismus NAT2 (metabolismus **isoniazidu**) byl vůbec prvním zdokumentovaným polymorfismem u biotransformačních enzymů
- 29 alelických variant NAT2, z nichž je většina spojena se sníženou aktivitou
- pomalí a rychlí acetylátoři

- klinický význam spojen s defektním metabolismem léčiv, který vede k významným NÚ (periferní neuropatie, leukopenie, přecitlivělost) → PM

Genetic Polymorphisms

Pharmacokinetic

Pharmacodynamic

Absorbtion

Excretion

Distribution

Metabolism

Receptors

Immune System

Ion Channels

Enzymes

Farmakodynamika

- studuje účinky léčiv a jejich mechanismy v závislosti na dávce a cestě vstupu do organismu
- odpověď organismu jako změna funkce se označuje jako PŮSOBENÍ LÉČIVA
- změna funkce:
 - stimulace
 - excitace
 - inhibice
 - paralýza

Farmakodynamika

- **mechanismy účinku léčiv:**

- ▶ Nereceptorové (fyz. chem. vlastnosti látek)

- ▶ Receptorové (vazba na receptor)

- **nereceptorové:**

- celková anestetika – účinek podmíněn liposolubilitou
- osmoticky působící látky – diuretika, laxativa
- látky ovlivňující pH – antacida, ovlivnění pH moči
- mechanické krytí povrchu – mucilaginóza v gastroenterologii
- adsorbencia – carbo adsorbens
- detergencia - desinfekce
- chelatotvorné látky - detoxifikace
- Rtg kontrastní látky – diagnostika
- radionuklidy – diagnostika, terapie

Receptory dle ligandu

- dopamin
- serotonin
- ryanodinový receptor
- glukokortikoidy
- estrogeny

Receptory pro dopamin

- D₃ subtyp inhibuje adenylát cyklázu skrze inhibiční G-protein
- exprimován v mozku, hraje roli v kognitivních a emočních funkcích
- cíl pro léčiva při schizofrenii, drogové závislosti a Parkinsonově chorobě
- Ser9Gly
- klasická neuroleptika → zvýšené riziko **tardivní dyskineze**
- mimovolní pohybová porucha charakterizovaná trhavými pohyby, tiky a grimasami orofaciálních svalů



<https://biology.stackexchange.com/questions/76376/why-do-new-atypical-antipsychotics-like-zyprexa-cause-td-at-lower-rates>

<https://www.parentspeace.com/adverse-drug-reactions/category/tardive%20dyskinesia>

<https://vanessajunkin.wordpress.com/2013/10/19/mileys-differential/>

Receptory pro serotonin

- **serotonin** (5-hydroxytryptamin, zkráceně **5-HT**)
- mnoho receptorů
- **léčiva** ovlivňující hladinu serotoninu:
 - inhibitory monoaminoxidázy (MAOI)
 - tricyklická antidepresiva (TCA)
 - atypická antipsychotika
 - selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)

Receptor pro 5-HT - polymorfismus

- 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT_{5A}, 5-HT₆
- sledována asociace polymorfismů s odpovědí pacientů na antipsychotika, změny hmotnosti, výskyt tardivní dyskineze
- His452Tyr v genu kódujícím receptor 5-HT_{2A}
- frekvence 9 %
- možnost asociace s hyperaktivitou
- přítomnost u schizofrenních pacientů, kteří nereagují na léčbu klozapinem
- 759T/C v genu kódujícím receptor 5-HT_{2C}
- pacienti s alelou 759T vykazovali signifikantně menší nárůst hmotnosti než pacienti bez této alely

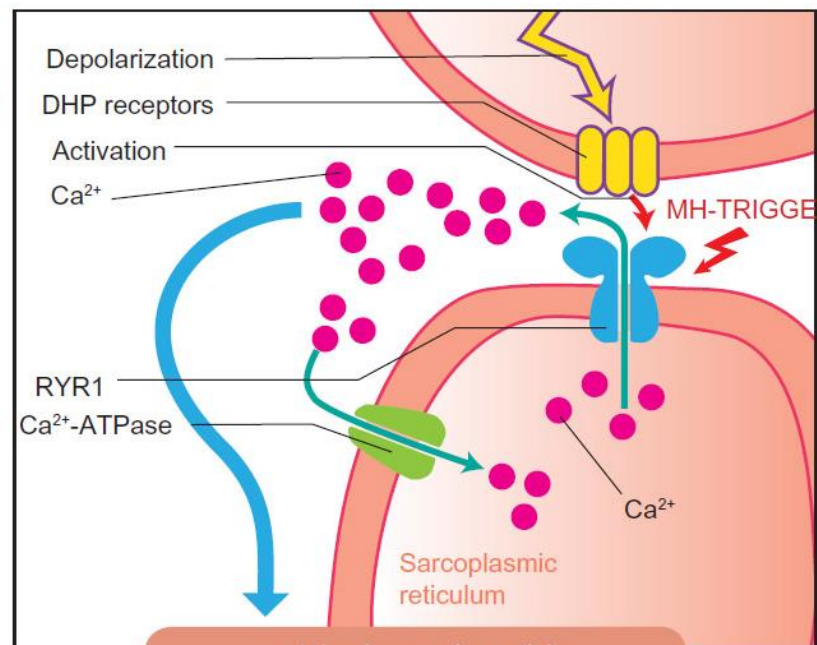
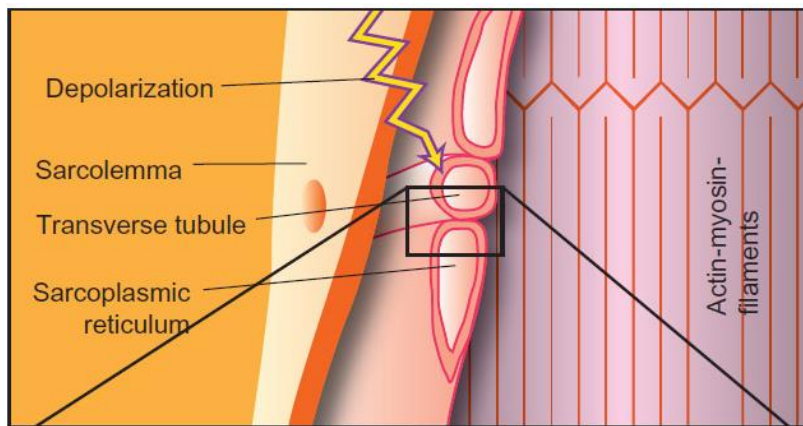
Receptory dle ligandu

- dopamin
- serotonin
- ryanodinový receptor
- glukokortikoidy
- estrogeny

Ryanodinový receptor

- receptor spojený s kalciovými kanály
- zásadní význam pro uvolnění kalcia ze sarkoplasmatického retikula do cytoplasmy
- Cys614Arg
- halotan, sukcinylcholin
- vede k **maligní hypertermii**
- postihuje:
 - člověka
 - prasata
 - psy (ohaři, grayhound, labrador)
 - koně (Quarter horse a příbuzná plemena)

Maligní hypertermie



- ▶ změna v ryanodinovém receptoru (RYR1 lokusu) na sarkoplazmatickém retikulu
- ▶ mění funkci kalciových kanálů, což vede k masivnímu uvolňování vápníku v cytoplazmě myofibril
- ▶ nastane rozsáhlá kontrakce kosterního svalstva
- ▶ dantrolen

sustained muscular activity and muscle cell metabolism

enhanced oxygen consumption, excessive CO₂ and heat production

malignant hyperthermia crisis:

- ▶ muscular rigidity
- ▶ hypercapnia
- ▶ hypoxemia
- ▶ acidosis
- ▶ rhabdomyolysis
- ▶ hyperkalemia
- ▶ hyperthermia

Receptory dle ligandu

- dopamin
- serotonin
- ryanodinový receptor
- glukokortikoidy
- estrogeny

Glukokortikoidy

- steroidní hormony
- kůra nadledvin
- steranové jádro (17 uhlíků)
- pleiotropní účinky (dle tkáně)
- steroidní receptory:
 - glukokortikoidní (GR)
 - estrogenní (ER)
 - mineralokortikoidní (MR)
 - progesteronový (PR)
 - androgenní (AR)

Receptor pro glukokortikoidy

- jaderný
- transkripčně kontroluje široké spektrum genů, jako jsou cytokiny, enzymy, atd.

Glucocorticoid Receptor Gene



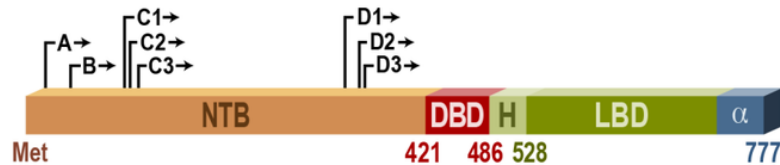
Glucocorticoid Receptor Alpha



Glucocorticoid Receptor Beta



Alternative Translation Initiation Sites

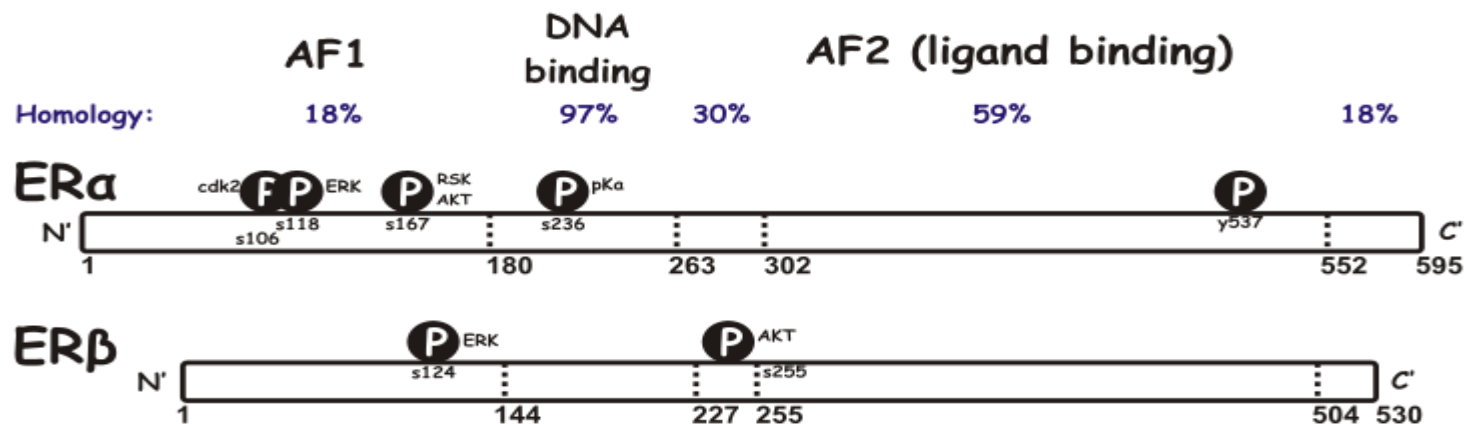


GR - polymorfismus

- **Arg641Val, Ile729Val**
- ve vazebné doméně glukokortikoidového receptoru
- vedou k expresi receptorů se sníženou afinitou k exogenně dodaným steroidům, včetně dexametasonu
- v důsledku glukokortikoidové resistance pak na základě negativní zpětné vazby dochází ke zvýšené produkci kortisolu v nadledvinách
- zvýšená adrenální aktivita vyúsťuje ve zvýšenou produkci androgenů a mineralokortikoidů

Estrogenní receptor

- v cytosolu a jádře
- [estrogenní receptor \$\alpha\$](#) (ER α , ESR1)
- [estrogenní receptor \$\beta\$](#) (ER β , ESR2)
- oba receptory mohou vytvářet homo i heterodimery



ER - polymorfismus

- **náhrada Arg stopkodonem** vede k předčasnému zastavení syntézy proteinového řetězce a tedy k tvorbě receptorů, kterým chybí vazebná doména
- **resistence k účinku estrogenů**
- **Leu540Gln** vede k syntéze estrogenových receptorů s **invertovanou aktivitou ligandů**, tj. antiestrogeny tyto receptory aktivují a estrogeny inaktivují
- popsáno 6 SNP v ESR1 u pacientů s karcinomem prsu

Genetic Polymorphisms

Pharmacokinetic

Pharmacodynamic

Absorbtion

Excretion

Distribution

Metabolism

Receptors

Immune System

Ion Channels

Enzymes

Kanály

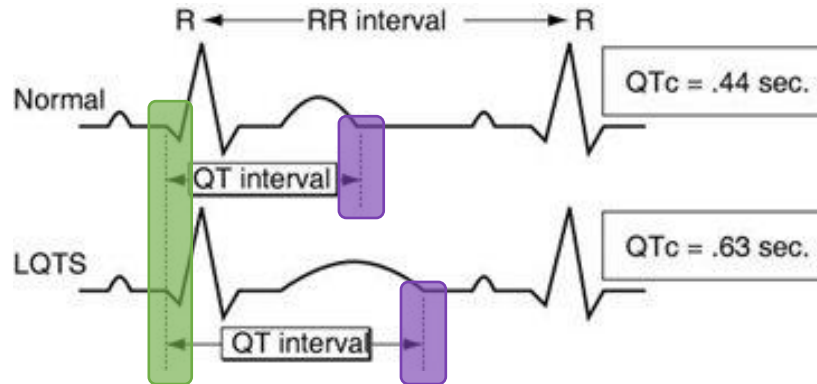
- membránové proteiny, které umožňují transport určitého typu molekul po jejich koncentračním spádu či po spádu elektrochemického potenciálu
- nevyžadují pro svou práci [ATP](#)
- jsou schopné se otevírat a zavírat na základě určitého signálu z nitra nebo z okolí buňky
- napětově řízené kanály
- chemicky řízené
- chemicky i napětím řízené
- mechanicky řízené
- permanentně otevřené (poriny)

Iontové kanály - polymorfismy

- rizikovým faktorem predisponujícím pacienta ke vzniku arytmie
- intenzivně je studována i genetická predispozice k **syndromu dlouhého QT-intervalu** (LQTS), což je epizodická ventrikulární arytmie končící náhlou smrtí, výskyt je spojován s aplikací některých antiarytmik nebo H₁-antihistaminik
- především studium genů kódujících proteiny sodíkových a draslíkových iontových kanálů
- nejméně 35 SNPs
- některé vedou k redukci hustoty kanálů nebo ke změnám v aktivaci, inaktivaci a regeneraci kanálu
- polymorfismus sodíkových iontových kanálů → psychiatrie
- souvislost s rozdílnou odpovědí pacientů na antikonvulziva, dědičnou dispozicí k **epilepsii**

Iontové kanály - polymorfismy

- QT interval



- gen **SCN5A (LQT3)**

- kóduje alfa podjednotku sodíkového kanálu (depolarizace)
- polymorfismus vede ke zvýšené prostupnosti kanálu během fáze plató → prodloužení akčního potenciálu
- alely (**Arg481Trp** nebo **Pro1090Leu**)
- při expresi dojde k rozdílným variantám sestřihu primárního transkriptu → změny v aktivaci a inaktivaci kanálu
- **His558Arg**
- výrazná redukce hustoty kanálů

Individualizace farmakoterapie

- všeobecný trend
- přizpůsobení léčby na míru určitému pacientovi

- konec 19. stol. – sir W. Osler
- „Neptej se, jakou nemoc má pacient, ale raději jaký pacient nemoc má.“