

Farmakogenetika léčby statiny – editorial

T. Freiburger

Genetická laboratoř Centra kardiovaskulární a transplantační chirurgie Brno, ředitel doc. MUDr. Petr Němec, CSc.

Hubáček JA et al. Farmakogenetika léčby statiny. Vnitř Lék 2008; 54(1): 62–67.

Není nic zvláštního na tom mít oblek či šaty ušité na míru, aby padly přesně, nebo mít kuchyňskou linku vyrobenou na míru, aby efektivně zaplnila celý prostor. Je už také zcela běžné, že bankovní domy přizpůsobují své služby právě našim individuálním potřebám a cestovní kanceláře nabízejí rekreační pobyty vyhovující právě našim požadavkům. A jak to vypadá, blíží se doba, kdy nám i lékař vybere zrovna ten lék, který bude na naše onemocnění účinkovat nejlépe, a přitom nebude mít na náš organizmus žádné nežádoucí účinky, zatímco pro našeho souseda se stejným onemocněním vybere jiný lék. A jak to pozná? Analýza naší genetické informace mu ukáže, jak rychle budeme schopni daný lék metabolizovat, jak bude tento lék působit na náš cílový orgán a jestli nás po něm nebude bolet hlava. Že přeháním? Samozřejmě že ano. Prozatím. Ale za nějakých 15–20 let se tento scénář může naplnit. Takový je alespoň odhad britské Královské společnosti, která předpokládá, že po uplynutí této doby bude individualizovaná medicína šířeji dostupná (<http://www.royalsoc.ac.uk>).

Důkazy o tom, že odezva na léčbu je u každého jedince ve velké míře dána jeho genetickou výbavou, přibývají [1]. Individuální rozdíly jsou jistě částečně způsobeny věkem, pohlavím, hmotností, typem onemocnění a lé-

kovými interakcemi, významnou úlohu však nepochybně hrají i genetické faktory. Na absorpci, přenosu, aktivaci a degradaci účinné látky, jakož i na jejím působení na cílové struktury, se podílí velký počet enzymů, transporterů a receptorů. Různé varianty v sekvencích genů, které kódují tyto proteiny, ovlivňují jejich funkci a předurčují tím výslednou reakci jedince na daný lék a také přítomnost vedlejších účinků. Toto poznání postavilo do těsné blízkosti farmakologii a genetiku a dalo vznik nové, velmi rychle se rozvíjející disciplíně. Ačkoliv farmakogenomika (zabývající se současně větším počtem genů), resp. farmakogenetika (zkoumající vliv 1 až 2 genů) jsou teprve v počátcích, mají za sebou již řadu zajímavých objevů. Jejich cílem je na základě analýzy DNA stratifikovat pacienty tak, aby jim mohly být podány takové léky a v takových dávkách, které dosáhnou maximálního požadovaného efektu, a přitom nezpůsobí žádné závažné komplikace. Přes řadu dílčích úspěchů je ovšem potřeba přiznat, že k širšímu využití v klinické praxi zbývá ještě urazit pořádný kus cesty. Mnoho nadějných výsledků se nepodařilo reprodukovat ve větších studiích, a tak stále scházejí tvrdá data demonstrující klinickou využitelnost genetického testování v této oblasti. Ukazuje se, že spíše než studie jednoho genu na malém vzorku jedné

populace bude zapotřebí provádět kombinované analýzy mnoha genových variant potenciálně funkčně významných genů, a to na rozsáhlých souborech čítajících více než 2 000 osob se zastoupením více populací.

V současné době je zřejmě nejlepším příkladem toho, že určení genotypu může pomoci předejít závažným komplikacím, gen *CYP2C9*, který kóduje jednu z izoform enzymu cytochromu P-450, účastnícího se metabolisme velmi rozšířeného antikoagulačního léku warfarinu. Asi 30 % jedinců obecné populace je nositelem funkční varianty *CYP2C9*2* nebo *CYP2C9*3*, přičemž v homozygotní podobě jsou zmíněné alely přítomny přibližně u 3 % populace. Je známo, že nositelé *CYP2C9*2* nebo *CYP2C9*3* potřebují k dosažení žádaného antikoagulačního efektu nižší dávky warfarinu než nositelé obou normálních alel, a u homozygotů pro zmíněné varianty může vést podání obvyklé dávky k závažným krvácivým projevům. Znalost genotypu *CYP2C9* tak umožní rychlejší a bezpečnější dosažení požadovaných koncentrací warfarinu v plazmě [2].

Vzhledem k tomu, že klinická manifestace aterosklerózy patří k nejčastějším příčinám úmrtí ve vyspělých zemích, jsou léky používané k prevenci aterosklerózy logicky v popředí zájmu

farmakogenetických studií. Na prvním místě je pozornost věnována statinům, jejichž pozitivní efekt byl opakovaně přesvědčivě demonstrován a které patří celosvětově k nejpoužívanějším farmakům. V současné době je studováno více než 30 kandidátních genů, které se podílejí na metabolizaci nebo ovlivňují účinek statinů [3]. JA Hubáček a kolegové v tomto čísle Vnitřního lékařství popisují stav poznání v oblasti farmakogenetiky léčby statiny. Uvádějí řadu příkladů, které prokazují vliv určitých variant v kandidátních genech na nadprůměrnou, nebo naopak podprůměrnou odezvu na léčbu statiny nebo na přítomnost nežádou-

cích účinků této léčby. Článek je napsán kriticky a s potřebným nadhledem, realisticky hodnotí současný přínos farmakogenetiky v oblasti prevence aterosklerózy i výhledy do budoucnosti.

Ještě se pravděpodobně mnohokrát v České republice vymění vláda, než nám náš praktický lékař bude moci na základě našeho genetického vybavení „ušít“ léčbu na míru. Musíme počkat na výsledky mnoha rozsáhlých studií analyzujících kombinace velkého počtu genových variant ve velkých souborech jedinců, než se genetické testování stane tak běžné jako je vyšetření krevního obrazu.

Literatura

1. Weinshilboum R. Inheritance and drug response. *N Engl J Med* 2003; 348: 529–537.
2. Humphries SE, Hingorani A. Pharmacogenetics: progress, pitfalls and clinical potential for coronary heart disease. *Vascul Pharmacol* 2006; 44: 119–125.
3. Kajinami K, Akao H, Polisecki E et al. Pharmacogenomics of statin responsiveness. *Am J Cardiol* 2005; 96: 65K–70K.

MUDr. Tomáš Freiburger, Ph.D.

www.cktch.cz

e-mail: tomas.freiberger@cktch.cz

Doručeno do redakce: 8. 8. 2007

www.kardiologickeforum.cz