

Farmakogenetika perorálnej antidiabetickej liečby

Ivan Tkáč

IV. interná klinika LF UPJŠ LF a UN L. Pasteura, Košice, Slovenská republika

Súhrn

Farmakogenetika je vedný odbor, ktorý skúma efekt jednotlivých liekov v závislosti od genotypu. V súčasnosti sú liečebné odporúčania pre liečbu niektorých monogénových diabetov založené na genetickej diagnostike. Aj v oblasti farmakogenetiky perorálnych antidiabetík boli už publikované prvé štúdie, ktoré zistili asociácie jednotlivých génových variantov s liečebnou odozvou. Odozva na deriváty sulfonylurey bola signifikantne asociovaná s variantmi *KCNJ11/ABCC8*, *TCF7L2* a *CYP2C9*. Odozva na liečbu metformínom bola asociovaná s variantmi génov *ATM* a *SLC47A1*. Odozva na liečbu glitazónmi bola asociovaná s variantom génu *PPARG*. Terapeutická odozva na liečbu gliptínmi bola asociovaná s variantmi génov *TCF7L2* a *CTRB1/2*. Je možné očakávať, že v blízkej budúcnosti budú farmakogenetické poznatky využívané aj pri personalizácii liečby diabetu 2. typu.

Kľúčové slová: diabetes mellitus 2. typu – farmakogenetika – monogénový diabetes – perorálne antidiabetiká – personalizovaná liečba

Pharmacogenetics of oral antidiabetic treatment

Summary

Pharmacogenetics is the study of how genes (individual genotypes) affect a person's response to drugs. At present, recommendations made about the treatment of some monogenic forms of diabetes are based on genetic diagnostics. The first studies in the field of pharmacogenetics of oral antidiabetics have now been published which have identified associations of individual genetic variants with response to treatment. The response to sulfonylurea derivatives was significantly associated with the variants *KCNJ11/ABCC8*, *TCF7L2* and *CYP2C9*. The response to metformin treatment was associated with the genetic variants *ATM* and *SLC47A1*. The response to treatment with glitazones was associated with the genetic variant *PPARG*. The therapeutic response to the treatment with gliptins was associated with the genetic variants *TCF7L2* and *CTRB1/2*. It may be expected that in the near future pharmacogenetic knowledge will also be used within personalized treatment of type 2 diabetes.

Key words: type 2 diabetes mellitus – pharmacogenetics – monogenic diabetes – oral antidiabetics – personalized treatment

Úvod

Farmakogenetika je vedný odbor, ktorý skúma efekt jednotlivých liekov v závislosti od genotypu. Zatiaľ má najväčšie praktické využitie v onkológii, ale v posledných rokoch sa objavujú liečebné odporúčania, ktoré berú ohľad na farmakogenetické poznatky aj vo vnútornom lekárstve. Ako príklad možno uviesť dávkovanie warfarínu, pri ktorom sa odporúča brať do úvahy varianty génov *CYP2C9* a *VKORC1*. V diabetológii sa zohľadňuje genotyp pri odporúčaníach v liečbe niektorých monogénových typov diabetu.

Farmakogenetické štúdie sledujú 2 typy fenotypov u odoziev na liečbu perorálnymi antidiabetikami. Patofyziologické fenotypy ako napr. indexy inzulínovej sekrécie alebo rezistencie sú zaujímavé najmä z hľadiska poznania mechanizmov účinkov jednotlivých liekov. Z praktického aspektu sú dôležité farmakolo-

gické fenotypy, medzi ktoré patria ukazovatele glykemickej kompenzácie, z ktorých je najdôležitejší pokles HbA_{1c} po liečbe. Okrem genetických faktorov ovplyvňujú efekt antidiabetickej liečby rozličné iné faktory, ako je hladina HbA_{1c} pred liečbou, dávka lieku, iná komitovaná liečba, renálne a hepatálne funkcie, adhérenca k liečbe a režimovým opatreniam, ako aj trvanie liečby. Väčšina v súčasnosti používaných antidiabetík dosahuje maximálny efekt v období 6–12 mesiacov trvania liečby, kým neskôr sa ich efekt znižuje v dôsledku progresie diabetu.

Farmakogenetika derivátov sulfonylurey

Prelomové práce v tejto oblasti sa týkali niektorých typov monogénového diabetu. Pearson et al pozorovali u pacientov s diabetom MODY 3 (spôsobeným mutáciami *HNF1A*) významne lepší efekt liečby derivátom sulfonyl-

urey gliklazidom v porovnaní s metformínom [1]. Prevrat v liečbe niektorých typov permanentných neonatálnych diabetov, ktoré sú spôsobené mutáciami génov *KCNJ11* a *ABCC8* kódujúcimi bielkoviny Kir6.2 a sulfonylureový receptor 1 (SUR1) tvoriace K_{ATP} -kanál v B bunkách, prinieslo pozorovanie, že títo pacienti reagujú na liečbu derivátmi sulfonylurey [2]. U mnohých bolo možné aj v dospelom veku zmeniť liečbu inzulínom na liečbu derivátom sulfonylurey, pričom došlo k zlepšeniu glykemickej kompenzácie. Uvedené poznatky sa premietli aj do liečebných odporúčaní pre liečbu monogénových diabetov.

Aj pri diabete 2. typu (DM2T) boli popísané nesynonymické varianty (meniace štruktúru proteínu) *KCNJ11* E23K a *ABCC8* S1369A. Tieto 2 varianty sú v tesnej väzobnej nerovnováhe (tj. často sa dedia spoločne). Štúdia Fenga et al v čínskej populácii pozorovala väčší efekt gliklazidu u nosičov variantnej alely *ABCC8* 1369A [3]. Podobne aj štúdia z nášho pracoviska zistila väčší efekt derivátov sulfonylurey u nosičov variantnej alely *KCNJ11* 23K [4]. Tieto pozorovania sú v zhode so štúdiami pri permanentných neonatálnych diabetoch, keď deriváty sulfonylurey čiastočne korigujú defekt spôsobený polymorfizmami uvedených génov.

Zatiaľ najsilnejšie dôkazy pre ovplyvnenie odozvy na liečbu derivátmi sulfonylurey má variant rs7903146 C>T génu *TCF7L2*. Tento variant je tesne asociovaný s rozvojom diabetu aj so znížením inzulínovej sekrécie. Pearson et al popísali ako prví v štúdii GoDARTS v škótskej populácii zníženie efektu derivátov sulfonylurey u nosičov zriedkavej alely T [5]. Toto pozorovanie bolo reprodukované v 2 ďalších štúdiách našou výskumnou skupinou, ako aj v nemeckej populácii [6,7].

Z variantov ovplyvňujúcich farmakokinetiku sulfonylurey popísali Zhou et al v štúdii GoDARTS vyšší efekt sulfonylurey u nosičov zriedkavých variantov génu *CYP2C9* kódujúceho izoenzym cytochrómu P450, ktorý hrá dôležitú úlohu v metabolizme sulfonylureí [8].

Farmakogenetika metformínu

Farmakogenetické štúdie týkajúce sa účinku metformínu sa zameriavali hlavne na farmakokinetické aspekty jeho účinku prostredníctvom sledovania variantov génov kódujúcich metformínové transportéry. Z týchto génov sa podarilo zatiaľ reprodukovať iba asociáciu variantu génu *SLC47A1* kódujúceho multidrug and toxin extrusion 1 (MATE1) zodpovedného hlavne za vylučovanie metformínu z obličkových tubulov do moču. Prvé pozorovanie Beckera et al [9], ktorí analyzovali pacientov zaradených do Rotterdamskej štúdie, bolo neskôr potvrdené našimi pozorovaniami v slovenskej populácii [10]. Asociácia iných variantov metformínových transportérov s odozvou na liečbu metformínom zatiaľ nebola replikovaná.

Zatiaľ jediná celogenómová asociácia štúdia na poli farmakogenetiky perorálnych antidiabetík si dala za cieľ identifikovať gény asociované s účinkom metformínu. Štúdia bola vykonaná v škótskej kohorte GoDARTS. Replikácia výsledkov bola vykonaná v kohorte

pacientov zaradených do UKPDS a neskôr aj v iných populáciách, vrátane čínskej. Štúdia viedla k prekvapujúcemu objavu, keď najtesnejšie asociovaný s efektom metformínu bol polymorfizmus rs11212617 A>C v blízkosti génu *ATM* (ataxia-teleangiectasia mutated). Nosiči zriedkavejšej alely C mali o 35 % vyššiu pravdepodobnosť, že dosiahnu pri liečbe metformínom hladiny HbA_{1c} < 7 %. Nosičstvo jednej alely C bolo spojené s nižšou hladinou HbA_{1c} pri liečbe metformínom o 0,3 % [11].

Gén *ATM* kóduje serín/treonín proteínkinázu, ktorá je aktivovaná zlomami v 2-vláknovej DNA, čo vedie k zastaveniu bunkového cyklu a umožňuje opravu poškodeného DNA. Predbežné experimenty na bunkových kultúrach ukázali, že funkcia tohto enzýmu súvisí s terapeutickým cieľom metformínu adenosínmonofosfátom aktivovanou proteínkinázou (AMPK) a je potrebná pre úplnú terapeutickú odozvu na metformín [11].

Uvedené pozorovania sú zaujímavé v kontexte skutočnosti, že diabetes 2. typu je spojený so zvýšeným rizikom rozvoja rakoviny, najmä hrubého čreva, prsníka a pankreasu, a niektoré observačné štúdie ukázali, že diabetici užívajúci metformín majú nižšie riziko rozvoja malígnych ochorení.

Farmakogenetika glitazónov

Glitazóny účinkujú prostredníctvom aktivácie jadrových peroxizómovým proliferátorom aktivovaných receptorov γ (PPAR γ) kódovaných génom *PPARG*. Dve štúdie v ázijskej populácii pozorovali vzťah nesynonymického polymorfizmu *PPARG* P12A k liečebnej odozve na rosiglitazón aj pioglitazón, pričom vyšší efekt glitazónov bol u nosičov protektívnej alely A (kódujúcej alanín), zastúpenie ktorej sa v rozličných populáciách pohybuje v rozmedzí 10–20 % [12,13].

Farmakogenetika gliptínov

Zatiaľ boli publikované iba 2 farmakogenetické štúdie týkajúce sa gliptínov a ich výsledky neboli doteraz reprodukované inými autormi. Zimdahl et al zistili v súbore pacientov zaradených do preregistračných štúdií s linagliptínom, že variant *TCF7L2* rs7903146 C>T bol podobne ako pri derivátoch sulfonylurey asociovaný tiež so slabšou odozvou na liečbu linagliptínom. Rozdiel medzi homozygotmi CC a TT v poklese HbA_{1c} bol 0,25 % [14].

Ďalšia štúdia analyzovala skupinu pacientov z Holandska a Škótska. Bola zistená asociácia variantu rs7202877 T>G s liečebnou odozvou na gliptíny, pričom až 80 % súboru užívalo sitagliptín. Uvedený genový variant je v blízkosti génov kódujúcich chymotrypsinogén 1 a 2, a preto je genový lokus označovaný *CTRB1/2*. U 10 % pacientov, ktorí sú nosičmi zriedkavej alely G, bola pozorovaná signifikantne menšia redukcia hladiny HbA_{1c} v priemere o 0,5 % v porovnaní s homozygotmi TT [15].

Perspektívy farmakogenetiky pri diabete 2. typu

I keď v súčasnosti neexistujú pri DM2T podobné liečebné odporúčania založené na genetických poznat-

koch ako pri niektorých pri niektorých monogénových typoch diabetu, vyššie uvedené poznatky naznačujú určité možnosti využitia doterajších poznatkov aj pri manažmente liečby DM2T. Ako najjednoduchšie využitie sa javí ovplyvnenie dávkovania lieku. Zvýšenie dávky by mohlo kompenzovať genotypom navodený nižší efekt lieku. A opačne, zníženie dávky by mohlo viesť k zníženiu nežiaducich účinkov liečby u pacientov s genotypom navodeným vyšším efektom liečby.

Konečným cieľom je však personalizácia liečby založená na genotype, ktorá bude viesť k preferenčnej indikácii určitej skupiny antidiabetík u konkrétneho pacienta ako lieku prvej resp. ďalšej voľby.

Vytvorenie tejto práce bolo podporená grantom VEGA 1/0027/16 Ministerstva školstva, vedy, výskumu a športu Slovenskej republiky.

Literatúra

1. Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ et al. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet* 2003; 362(9392): 1275–1281.
2. Pearson ER, Flechtner I, Njolstad PR et al. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *N Engl J Med* 2006; 355(5): 467–477.
3. Feng Y, Mao G, Ren X et al. Ser1369Ala variant in sulfonylurea receptor gene ABCC8 is associated with antidiabetic efficacy of gliclazide in Chinese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2008; 31(10): 1939–1944.
4. Javorský M, Klimčáková L, Schroner Z et al. KCNJ11 gene E23K variant and therapeutic response to sulfonylureas. *Eur J Intern Med* 2012; 23(3): 245–249.
5. Pearson ER, Donnelly LA, Kimber C et al. Variation in TCF7L2 influences therapeutic response to sulfonylureas. A GoDARTs Study. *Diabetes* 2007; 56(8): 2178–2182.
6. Javorský M, Babjaková E, Klimčáková L et al. Association between TCF7L2 genotype and glycemic control in diabetic patients treated with gliclazide. *Int J Endocrinol* 2013; 2013: 374858. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2013/374858>>.
7. Holstein A, Hahn M, Körner A et al. TCF7L2 and therapeutic response to sulfonylureas in patients with type 2 diabetes. *BMC Med Genet* 2011; 24: 12–30.
8. Zhou K, Donnelly LA, Burch L et al. Loss-of-function CYP2C9 variants improve therapeutic response to sulfonylureas in type 2 diabetes: a Go-DARTS study. *Clin Pharmacol Therap* 2010; 87(1): 52–56.
9. Becker ML, Visser LE, van Schaik RH et al. Genetic variation in the multidrug and toxin extrusion 1 transporter protein influences the glucose-lowering effect of metformin in patients with diabetes: a preliminary study. *Diabetes* 2009; 58(3): 745–749.
10. Tkáč I, Klimčáková L, Javorský M et al. Pharmacogenomic association between a variant in SLC47A1 gene and therapeutic response to metformin in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(2): 189–191.
11. Zhou K, Bellenguez C, Spencer CCA et al. Common variants near ATM are associated with glycemic response to metformin in type 2 diabetes. *Nat Genet* 2011; 43(2): 117–120.
12. Hsieh MC, Lin KD, Tien KJ et al. Common polymorphisms of the peroxisome proliferator-activated receptor-γ (Pro12Ala) and peroxisome proliferator-activated receptor-γ coactivator-1 (Gly482Ser) and the response to pioglitazone in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2010; 59(8): 1139–1144.
13. Kang ES, Park SY, Kim HJ et al. Effects of Pro12Ala polymorphism of peroxisome proliferator-activated receptor γ2 gene on rosiglitazone response in type 2 diabetes. *Clin Pharmacol Therap* 2005; 78(2): 202–208.
14. Zimdahl H, Ittrich K, Graefe-Mody U et al. Influence of TCF7L2 gene variants on the therapeutic response to the dipeptidylpeptidase-4 inhibitor linagliptin. *Diabetologia* 2014; 57(9): 1869–1875.
15. Hart LM, Fritsche A, Nijpels G et al. The CTRB1/2 locus affects diabetes susceptibility and treatment via the incretin pathway. *Diabetes* 2013; 62(9): 3275–3281.

prof. MUDr. Ivan Tkáč, PhD.

✉ ivan.tkac@upjs.sk

IV. interná klinika UPJŠ LF a UN L. Pasteura, Košice, Slovenská republika

www.unlp.sk

Doručeno do redakcie 10. 2. 2016

Přijato po recenzii 18. 3. 2016

