

FARMAKOGENOMIKA I PREEMPTIVNO TESTIRANJE

Autor: Matija Peić

student Medicinskog fakulteta Osijek, studij Medicine

Zašto isti lijek, u istoj dozi, jednom bolesniku dramatično pomogne, a drugome ne učini gotovo ništa ili čak izazove ozbiljne nuspojave? Što je uopće farmakogenomika? Kako nam preemptivno farmakogenomsko testiranje može pomoći i što je ono uopće?

Svaki se liječnik u praksi susreće s bolesnicima kod kojih „standardna“ terapija ne daje očekivane rezultate, iako su dijagnoza i doza lijeka postavljene prema smjernicama. Farmakogenomika nastoji odgovoriti upravo na ta pitanja istražujući kako naslijeđene genske varijante oblikuju razlike u farmakokinetici i farmakodinamici lijekova. Ideja preemptivnog farmakogenomskog testiranja ide korak dalje – određivanjem farmakogenomski važnih varijanti prije započinjanja liječenja dobivamo trajne podatke koji se mogu bilježiti u elektronički karton i koristiti tijekom cijelog života pri prilagodbi osobne terapije pojedinca.

Farmakogenetika

Ona tradicionalno proučava utjecaj pojedinačnih genetskih varijanti na odgovor na određeni lijek, najčešće kroz promjene u genima koji kodiraju enzime metabolizma lijekova, transportne proteine ili ciljne receptore. Farmakogenomika proširuje fokus s pojedinačnih gena na čitav genom i druge „omics“ razine, poput proteomike i transkriptomike, te promatra složenije uzorke varijanti koji zajedno određuju farmakokinetiku i farmakodinamiku lijekova.

U novijoj literaturi ta se dva pojma često koriste gotovo sinonimno, a u praksi se sve češće rabi skraćenica PGx za genetski uvjetovanu varijabilnost odgovora na lijekove.

Osnovni cilj

Osnovni je cilj farmakogenomike pronaći lijek i dozu koji će za pojedinog bolesnika biti dovoljno učinkoviti uz minimalan rizik nuspojava. Brojna istraživanja pokazala su da razlike u koncentracijama lijeka mogu biti višestruke čak i kod bolesnika slične dobi i tjelesne mase koji primaju jednaku dozu, pri čemu značajan dio tih razlika proizlazi iz genetskih čimbenika. Ključnu ulogu imaju genski polimorfizmi u genima za enzime citokroma P450 (primjerice CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9), enzime II. faze biotransformacije (TPMT, UGT1A1), transportne proteine (ABCB1, SLCO1B1) te varijante u genima HLA sustava i receptorima koji određuju farmakodinamički odgovor. U kliničkoj farmakogenomici razlikujemo genotip, kombinaciju naslijeđenih alela na određenom lokusu, i fenotip, koji opisuje funkcionalnu posljedicu tih alela, najčešće kao brzinu metabolizma lijeka. Za mnoge enzime metabolizma lijekova, osobito CYP2D6 i CYP2C19, razvijena je standardizirana terminologija fenotipova: slabi (*poor*, PM), intermedijarni (IM), normalni (*normal/extensive*, NM/EM), brzi (*rapid*, RM) i ultrabrzi metabolizatori (UM).

Slabi metabolizatori nose dvije alelne varijante bez funkcije ili značajno smanjene funkcije pa metabolizam lijeka teče sporo, što dovodi do viših koncentracija lijeka i većeg rizika toksičnosti pri uobičajenim dozama. Suprotno tome, ultrabrzi metabolizatori imaju umnožene funkcionalne alele i pojačanu aktivnost enzima pa standardne doze mogu rezultirati subterapijskim koncentracijama i nedovoljnim kliničkim učinkom.

Polimorfizam CYP2C19

Polimorfizam CYP2C19 jedan je od najpoznatijih primjera u kliničkoj praksi u bolesnika koji primaju klopidoogrel. Klopidoogrel je predlijeak koji se u dva koraka aktivira putem enzima CYP2C19; kod sporih metabolizatora stvaranje je aktivnog metabolita smanjeno, što se klinički može manifestirati slabijim antiagregacijskim učinkom i većim rizikom od kardiovaskularnih događaja nakon perkutane koronarne intervencije.



S druge strane, brzi i ultrabrzi metabolizatori mogu imati pojačanu inhibiciju trombocita, s potencijalno većim rizikom od krvarenja, osobito u kombinaciji s drugim anti-trombocitnim lijekovima ili antikoagulantima. Ovi nalazi doveli su do toga da regulatorne agencije i stručna društva u određenim okolnostima preporučuju razmatranje farmakogenetskog testiranja CYP2C19 pri odabiru antitrombotične terapije, osobito u visokorizičnih bolesnika.

Preemptivno farmakogenomsko testiranje

Odnosi se na strategiju u kojoj se panel gena važnih za metabolizam i učinak lijekova testira unaprijed, prije nego što se pojavi potreba za konkretnim lijekom. Za razliku od reaktivnog pristupa, gdje se testiranje radi tek nakon pojave nuspojave ili terapijskog neuspjeha, preemptivno testiranje osigurava da su farmakogenomske informacije dostupne „u trenutku propisivanja“ i da se mogu automatski uzeti u obzir putem kliničkih sustava podrške odlučivanju. U takvim sustavima genotip bolesnika pohranjen je u elektroničkom zdravstvenom kartonu, a pri odabiru lijeka ili doze liječniku se mogu pojaviti upozorenja i preporuke. Rezultati novijih „real-world“ studija pokazuju da preemptivno farmakogenomsko testiranje može smanjiti učestalost ozbiljnih nuspojava i poboljšati sigurnost primjene lijekova, osobito u polimorbidnih bolesnika koji primaju više lijekova istovremeno. Ipak, unatoč sve većem broju dokaza, široka implementacija

takvog pristupa još je uvijek ograničena izazovima poput cijene testiranja, potreba za jasnim modelima financiranja, standardizacije laboratorija te sustavne edukacije liječnika i farmaceuta o interpretaciji PGx nalaza. Zbog toga se farmakogenomika danas nalazi u prijelaznoj fazi: s jedne strane postoje uvjerljivi podaci o potencijalnim koristima, a s druge strane svakodnevna rutinska primjena tek se postupno uvodi u pojedinim zdravstvenim sustavima.

Zaključak

Farmakogenomika pokazuje da razlike u genima nisu apstraktan laboratorijski nalaz, nego konkretan čimbenik koji određuje hoće li određena terapija biti učinkovita ili će povećati rizik od nuspojava. Preemptivno farmakogenomsko testiranje nudi mogućnost da te razlike prepoznamo prije nego što dođe do nuspojave i izbjegnemo strategiju „pokušaja i pogreške“ u propisivanju lijekova. Koliko će vremena trebati da takav pristup postane dio rutinske kliničke prakse ovisit će o spremnosti zdravstvenih sustava da ulažu u farmakogenomsko testiranje i edukaciju zdravstvenih djelatnika.

Izvori:

1. Chenchula S, Atal S, Uppugunduri CRS. A review of real-world evidence on preemptive pharmacogenomic testing for preventing adverse drug reactions: a reality for future health care. *Pharmacogenomics J.* 2024;24(2):9.
2. Primorac D, Bach Rojecky L, Höppner W, urednici. *Farmakogenomika u kliničkoj praksi.* Cham: Springer Nature; 2024.
3. Francetić I, Vitezić D, urednici. *Klinička farmakologija. 2. promijenjeno i dopunjeno izdanje.* Zagreb: Medicinska naklada; 2006.
4. Relling MV, Klein TE. CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(3):464-7.
5. Mega JL, et al. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med.* 2009;360(4):354-62.
6. Ganco I, Božina T, Mirošević Skvrce N, et al. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes: CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 and CYP3A5 in the Croatian population. *Drug Metab Pers Ther.* 2017;32(1):11-21.