

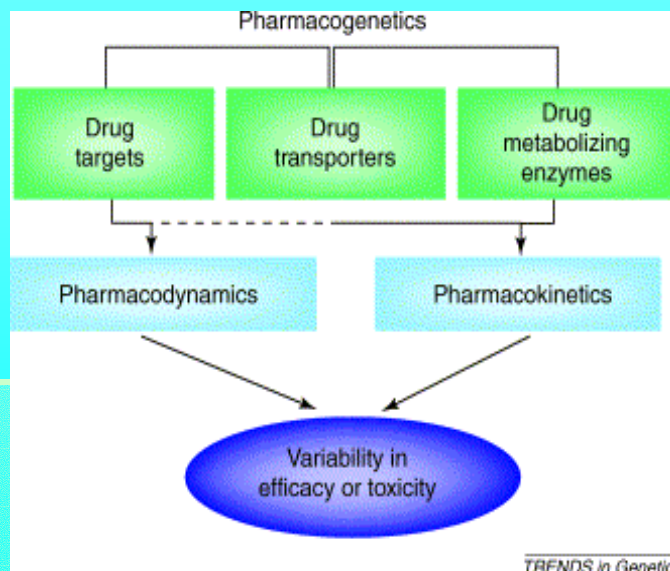
Farmakogenetika

28.5.2008

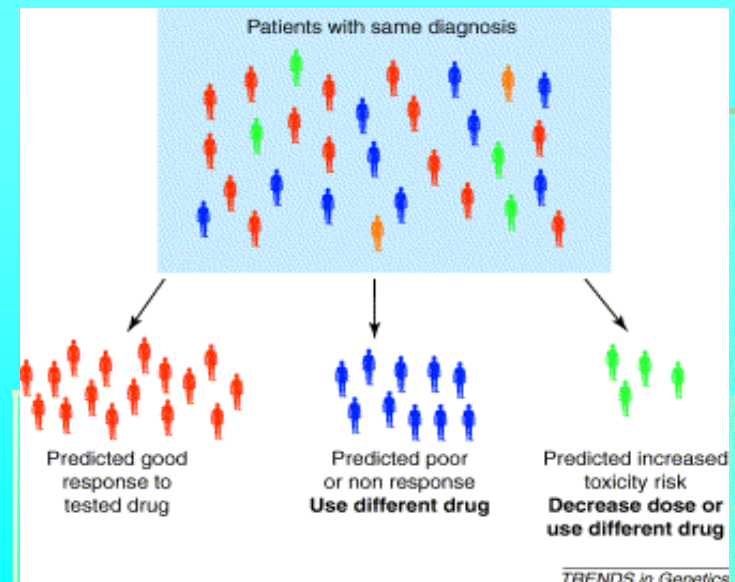
Farmakogenetika

- Cíle: na základě interdisciplinárního integrace znalostí farmakologie a genetiky popsat vliv dědičnosti na odpověď organismu na různé léky
 - *Farmakogenomika*
 - ✓ **Farmakodynamika:** popisuje žádoucí či nežádoucí účinky léků na organismus (lék → organismus)
 - ✓ **Farmakokinetika:** se zabývá hladinami léků a jeho metabolitů v různých tkáních a vstřebáváním léků, jejich distribucí, metabolismem a eliminací (organismus → lék)

Klíčové složky farmakogenetiky



Klinický potenciál farmakogenetiky



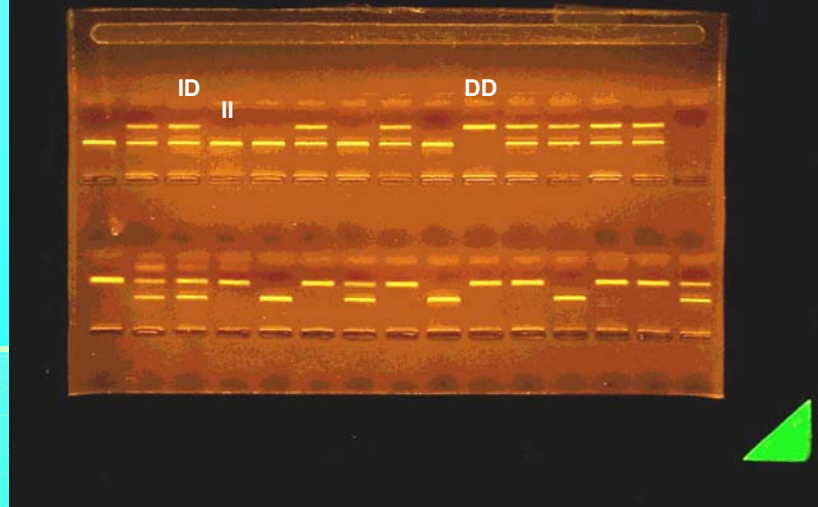
Farmakogenetika a vývoj léků

- Nutnost přesné diagnózy (k fenotypicky podobným stavům mohou vést různé patobiochemické mechanismy).
- Individuální odpověď jedince na terapii může záležet na genech, vstupujících do interakce s metabolismem léku nebo jeho působením.
- Polovina všech dosud používaných léků je metabolizována enzymy P450.

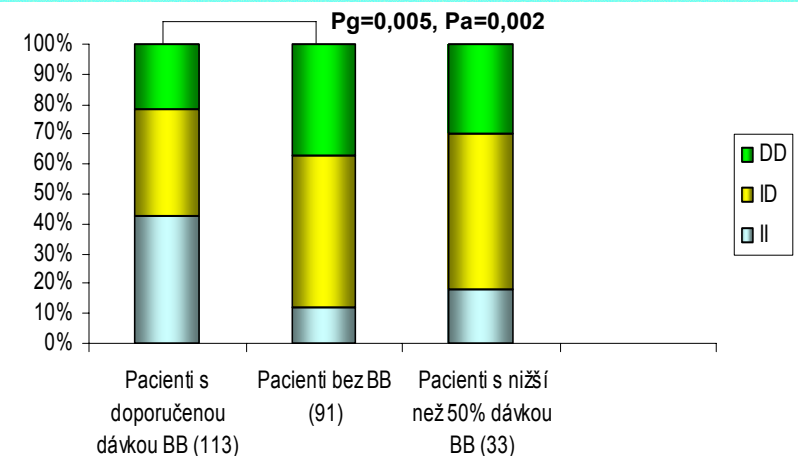
Terapie beta blokátory

Gen jméno BB	Počet pacientů	50% doporučené dávky
Carvediol	93(39%)	25/68 (27%)
Metoprolol	55(23%)	9/46 ((16%)
Bisoprolol	2 (1%)	1/1 (50%)
Bez terapie BB	91 (37%)	
Celkový součet	241	

Detekce genotypů inzerčně delečního polymorfismu v genu pro angiotenzin konvertující enzym (polymorfismus I/D ACE). PCR na horizontální elektroforéze

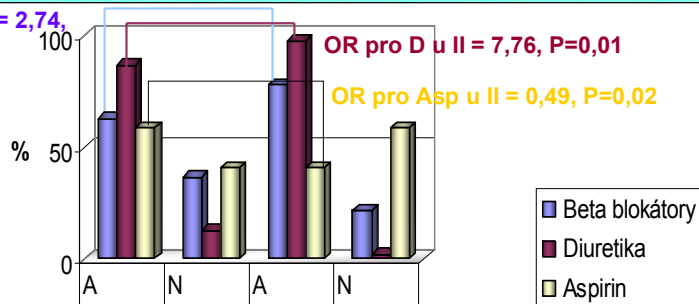


Farmakogenetické rozdíly v dávkování beta blokátorů- I/D ACE



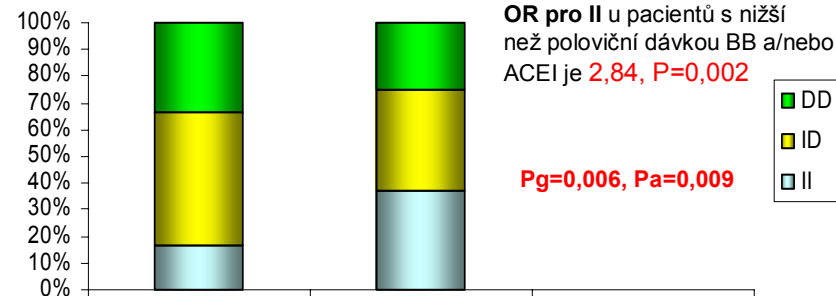
Farmakogenetické aspekty u pacientů s CHSS - polymorfismus I/D ACE

OR pro BB u II = 2,74, P=0,004

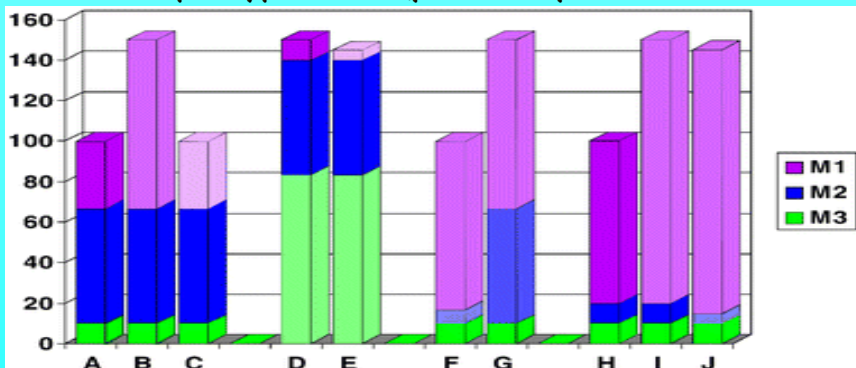


	A	N	A	N
	ID+DD	ID+DD	II	II
Beta blokátory	63	37	78	22
Diuretika	87	13	98	2
Aspirin	59	41	41	59

Farmakogenetické rozdíly v dávkování beta blokátorů a ACEI-polymorfismus I/D ACE



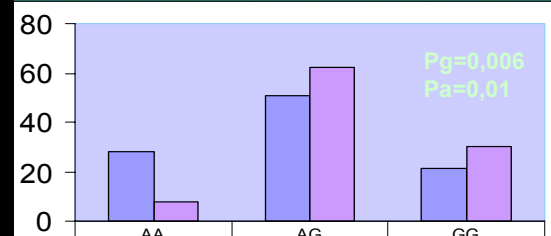
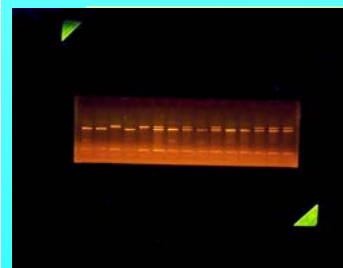
Model terapie hypertenze (podle Lindpaintnera, březen 2003)



A=fyziologický stav: tři molekulární mechanismy (M1, M2, M3) se podílejí na determinaci znaku (TK), **B**=hypertenze D1: selhání M1 (příčina/účast)
C=hypertenze D1: kauzální terapie T1 (cílená na M1), **D**= hypertenze D3: selhání M3 (příčina účast), **E**=hypertenze D3, léčení T1: terapie není kauzální,
F=hypertenze D1, paliativní terapie T2, cílená na M2, **G**=hypertenze D1, terapie T2, refrakterní varianta na T2 v M2, **H**= fyziologický stav: odlišný podíl M1 a M2 na normálním znaku, **I**= varianta hypertenze D1: selhání M1; **J**=varianta hypertenze D1: terapie T2

Zdraví čeští dobrovolníci středního věku (41-50 let) Polymorfismus -596 A/G v genu pro IL-6

Srdeční frekvence

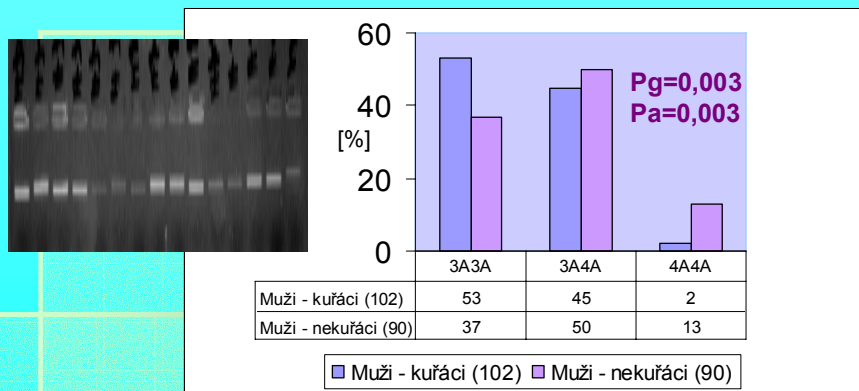


	AA	AG	GG
Osoby s HR < 78/min (99)	28	51	21
Subjekty s HR > 78/min (71)	8	62	30

Osoby s HR < 78/min (99) Subjekty s HR > 78/min (71)

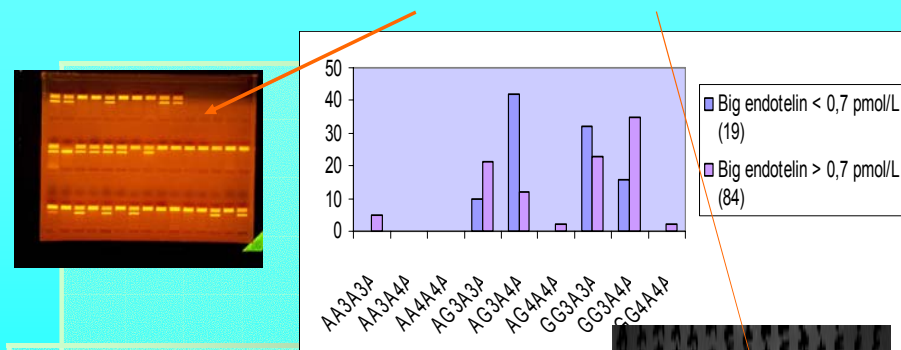
Genotypy AG+GG uvedeného polymorfismu jsou častější u jedinců s vyšší srdeční frekvencí (OR=4,27, 95% KI 1,66-10,98, P=0,0009).

Zdraví čeští dobrovolníci středního věku (41-50 let) Polymorfismus -3A/-4A v genu pro endotelin-1 (EDN1) Kouření



Genotypy 3A3A a 3A4A jsou častější u zdravých mužů kuřáků oproti mužům nekuřákům ($OR = 7,69$, $95\% KI 1,67-35,38$, $P=0,002$).

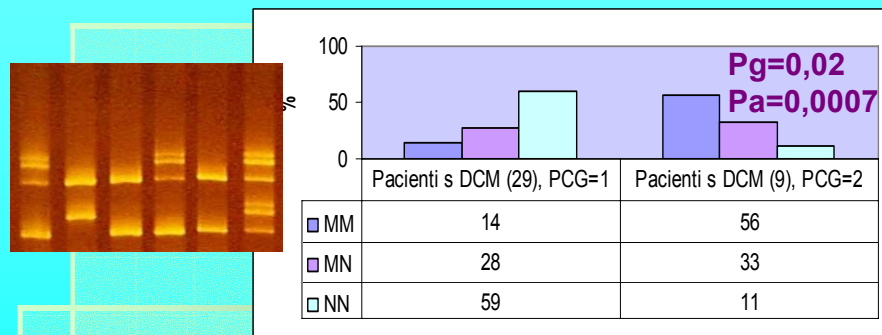
Chronické srdeční selhání Asociovaný genotyp 8002 G/A a -3A/-4A EDN-1 Big endotelin



Asociovaný genotyp AG3A4A nese 5x vyšší OR pro chronické srdeční selhání ve skupině s nízkou hladinou big endotelinu oproti skupině pacientů s vysokou hladinou:
 $OR = 5,38$;
 $95\% KI = 1,75-16,58$;
 $P = 0,005$

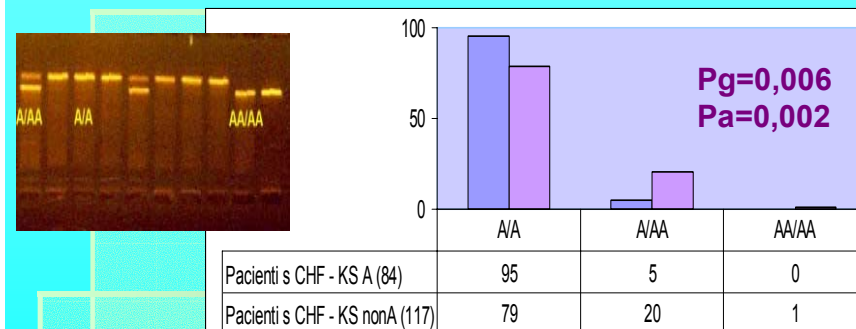
Chronické srdeční selhání Dilatační kardiomyopatie (DCM), plicní městnání (PCG)

3' TACE



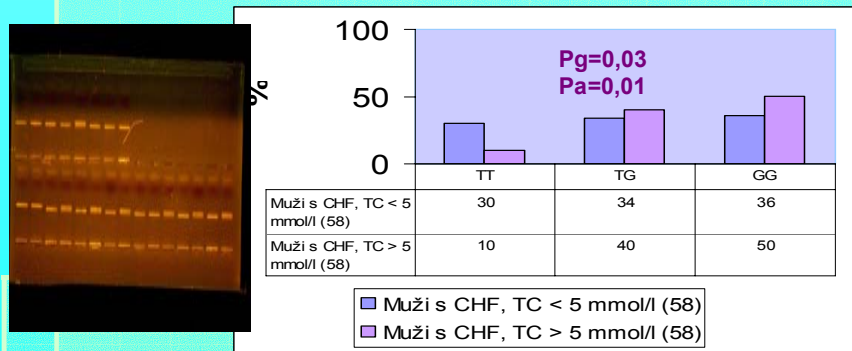
Genotyp MM nese 8x vyšší OR pro DCM s PCG=2 oproti DCM s PCG=1: $OR=7,81$, $95\% KI 1,45-42,17$, $P=0,02$

Chronické srdeční selhání Polymorfismus RXR α 39526 A/AA Krevní skupiny ABO



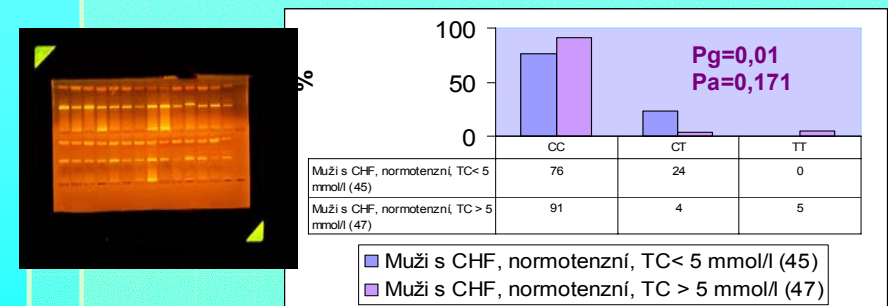
Alela AA přináší 5x vyšší OR pro pacienty s CHF a krevní skupinou nonA (B+AB+O): $OR=5,16$; $95\%KI 1,72-15,50$; $P=0,0009$

**Chronické srdeční selhání
Polymorfismus -790T/G v genu pro MMP-2
Celkový cholesterol**



Genotypy TG + GG přináší 3,59x vyšší OR pro muže s CHF a vyšší hladinou celkového cholesterolu: $OR=3,59$; 95% KI 1,30-9,93; $P=0,009$

**Chronické srdeční selhání
Polymorfismus -735C/T v genu pro MMP-2
Hypertenze
Celkový cholesterol**



Genotyp CT přináší 7,28x vyšší OR pro muže s CHF, normotenzní a vyšší hladinou celkového cholesterolu: $OR=7,28$; 95% KI 1,51-35,03; $P=0,006$