



ӘЛ-ФАРАБИ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ УНИВЕРСИТЕТІ
БИОЛОГИЯ ЖӘНЕ БИОТЕХНОЛОГИЯ ФАКУЛЬТЕТІ
МОЛЕКУЛАЛЫҚ БИОЛОГИЯ ЖӘНЕ ГЕНЕТИКА КАФЕДРАСЫ



Дәріс 7. Фармакогенетика және онкология: жеке дара терапия принциптері.

Лектор: к.б.н., Алтыбаева Н.А.

Қарастырылатын сұрақтар:

1. Фармакогенетика деген не?
2. Фармакогеномиканың медицинадағы рөлі
3. Фармакодинамика: дәрілер қалай әсер етеді?
4. Фармакогенетика және онкология
5. Тиопуриндер және ТРМТ
6. Иринотекан

Фармакогенетика

Фармакогеномика -бұл жаңа әрі қарқынды дамып келе жатқан ғылым, және ол жеке дара (персонализирленген) медицинаның болашағы болып саналады.Әр адамның дәрілік заттарға реакциясы оның тұқым қуалаушылық ерекшеліктеріне байланысты және көбіне әртүрлі халық популяцияларында өзгеше болады.Биологиялық үлгілерден генетикалық вариацияларды анықтау арқылы белгілі бір дәрілік реакциялармен байланысын зерттеуге мүмкіндік туады.Осылайша алынған «ген — дәрілік реакция» туралы ақпарат арнайы фармакогеномдық дерекқорларға енгізіледі, бұл деректер жаңа дәрілік препараттарды әзірлеуде және емдік терапияны тағайындау кезінде өте пайдалы.Бұл тәсіл әлі күнге дейін күнделікті тәжірибеге толық ене қоймағанымен, фармакогеномиканы қолданудың нақты мысалдары қазірдің өзінде бар.

Фармакогеномиканың медицинадағы рөлі

Қазіргі заманда көптеген дәрілік препараттар барлық адамдарға бірдей әсер етеді деген қағидамен тағайындалады. Алайда, адамның жасы, денсаулық жағдайы, дене бітімі, жыныстық және генетикалық ерекшеліктері сияқты факторлардың әртүрлілігіне байланысты, дәрі-дәрмекке деген жауап әр адамда бірдей болмайды. Біздің бұл мақалада сөз болатын тақырып — ем нәтижесіне әсер ететін генетикалық айырмашылықтар. Біз осындай айырмашылықтар дәрілік заттардың әсерін қаншалықты өзгертетінін және осы білімнің терапияны жеке дара бейімдеуге, яғни оның тиімділігі мен қауіпсіздігін арттыруға қалай көмектесетінін талқылаймыз.

Фармакокинетика

Принципы ADME

ЛП

Метаболизм
Как он расщепляется?



Печень

Всасывание
Как он попадет в организм?

Распределение

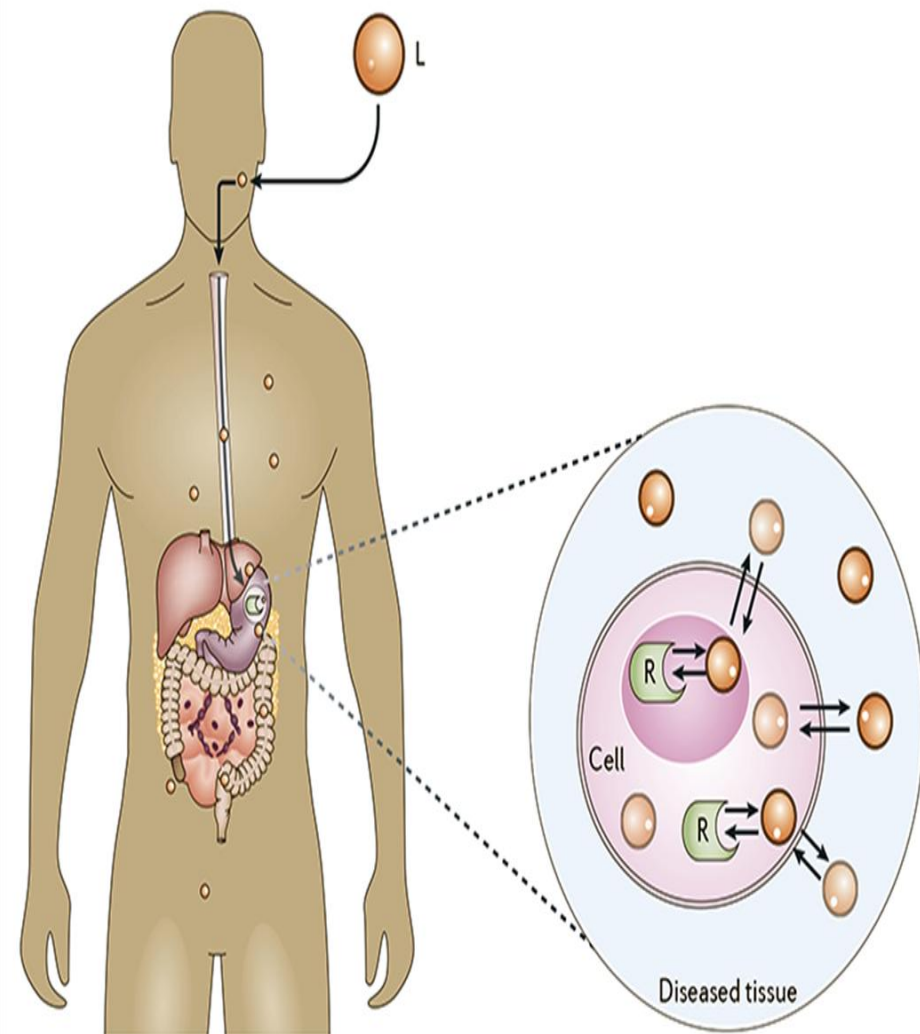
Куда он направится?
Переносчики

Выведение
Как он выйдет
из организма?

Фармакодинамика: дәрілер қалай әсер етеді?

Белгілі бір сәтте дәрілік молекулалар өздерінің нысаналарымен (мишеньдерімен) кездеседі. Бұл нысаналар көбінесе ақуыздар болып табылады — мысалы, рецепторлар, ферменттер, тасымалдаушы ақуыздар және т.б. Дәрі молекулалары осы ақуыздардың арнайы бөліктерімен — байланысу аймақтарымен (сайттарымен) әрекеттеседі. Көптеген дәрілер бұл аймақтармен әлсіз молекулааралық өзара әрекеттесулер арқылы байланысады:

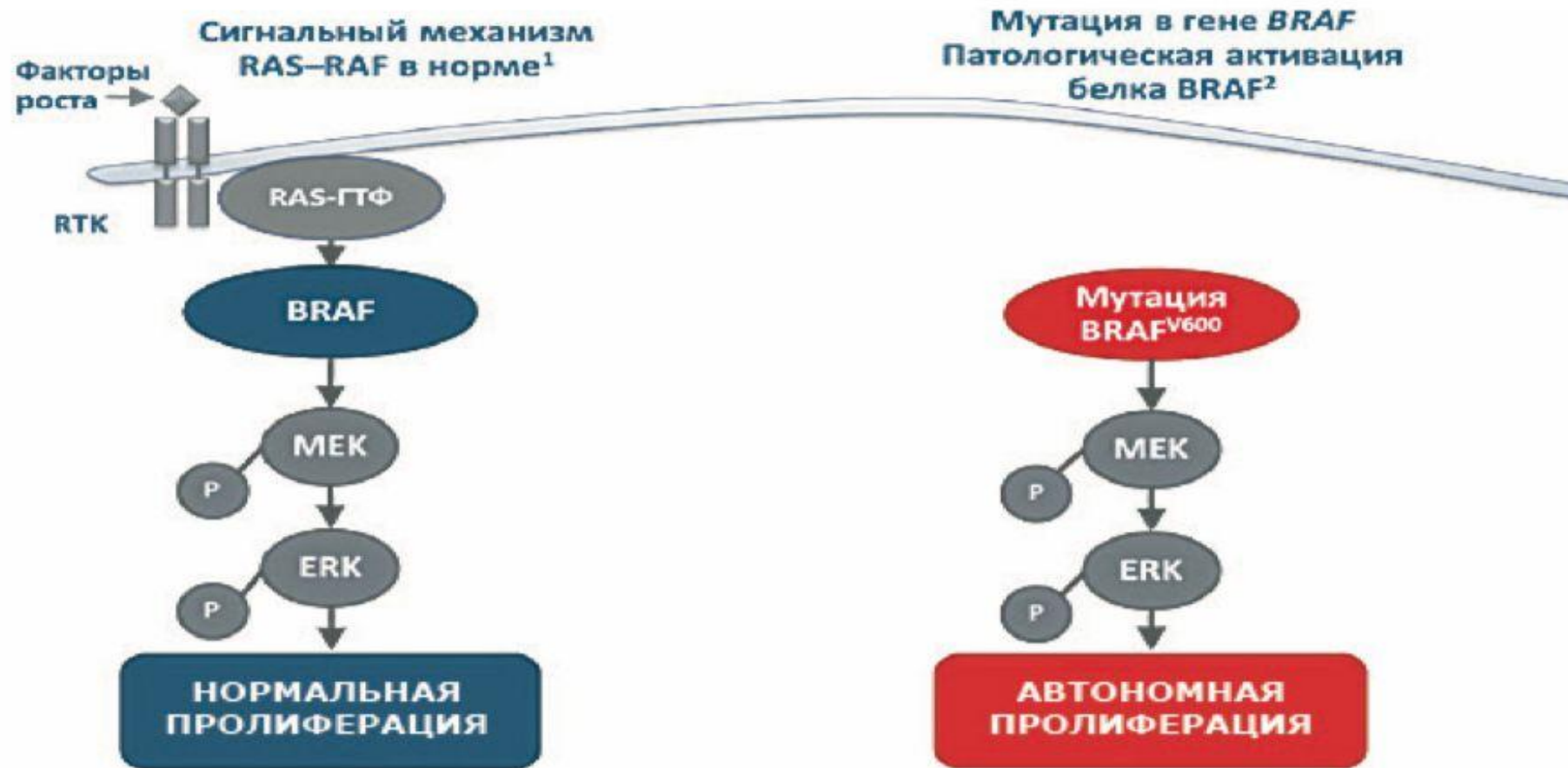
- гидрофобтық байланыстар,
- иондық көпірлер,
- сутектік байланыстар .Алайда кейбір дәрілер (мысалы, көптеген химиотерапиялық агенттер) өз нысаналарымен берік коваленттік байланыстар түзе алады. Осындай өзара әрекеттесулер нәтижесінде жасуша деңгейінде физиологиялық өзгерістер жүреді — дәл осы өзгерістер дәрінің терапиялық әсерін қамтамасыз етеді.



Фармакогенетика және онкология

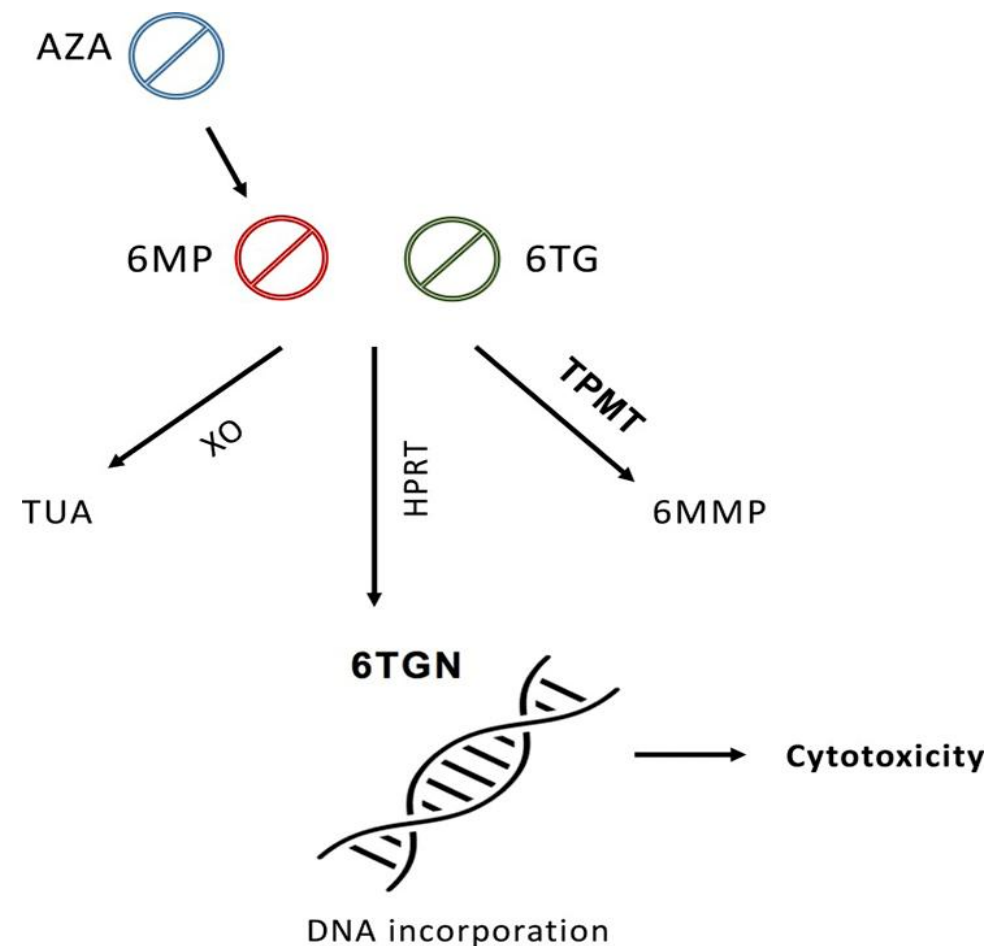
Онкология саласында дәрілерді және олардың дозасын дұрыс таңдау - кей жағдайда сөздің тура мағынасында өмір мен өлімнің мәселесі болып табылады, себебі қате тағайындалған терапия асқынулардың дамуымен де, қажетті емдік әсердің болмауымен де өте қауіпті болуы мүмкін. Сондықтан онкологияда жеке дара (персоналды) тәсіл ерекше маңызды, өйткені қатерлі ісіктің табиғаты әр науқаста ерекше. Ісік жасушаларындағы гендер мыңдаған түрлі бұзылыстарға ұшырауы мүмкін, және сол мутациялардың бірегей жиынтығы аурудың жеке ағымын анықтайды. Бұл бұзылыстар — соматикалық мутациялар, яғни дене жасушаларында пайда болатын, көбіне жасушаның бөлінуін реттейтін сигналдық жолдардағы бұзылыстар түрінде көрініс береді. Ағзадағы көптеген жасушалар үнемі бөлініп отыратындықтан, соматикалық мутациялар бастапқы жасушадан тарайтын барлық ұрпақ жасушаларға беріледі, бірақ ұрпақтан-ұрпаққа тұқым қуаламайды. Терапия тиімділігін арттыру үшін соматикалық және туа біткен (наследственный) генетикалық өзгерістердің екеуін де ескеру маңызды. Соматикалық өзгерістер емнің нәтижелілігіне көбірек әсер етсе, туа біткен өзгерістер — ауыр асқыну қаупі жоғары науқастарды анықтауға көмектеседі. Келесі бөлімде біз қатерлі ісікке қарсы терапияның тиімділігі мен қауіпсіздігіне әсер ететін туа біткен генетикалық өзгерістердің мысалдарын қарастырамыз.

Бұған мысал ретінде біз бұрын қарастырған BRAF геніндегі мутацияны алуға болады, ол меланома дамуына әкеледі. Вемурафениб препараты BRAF белсенділігін тежей отырып, аномальді белсендірілген сигналдық каскадты бұғаттайды және ісікке айналу процесін тоқтатуға мүмкіндік береді. Осындай ұстаныммен басқа да таргеттелген (нысаналы) қатерлі ісікке қарсы препараттар әрекет етеді .



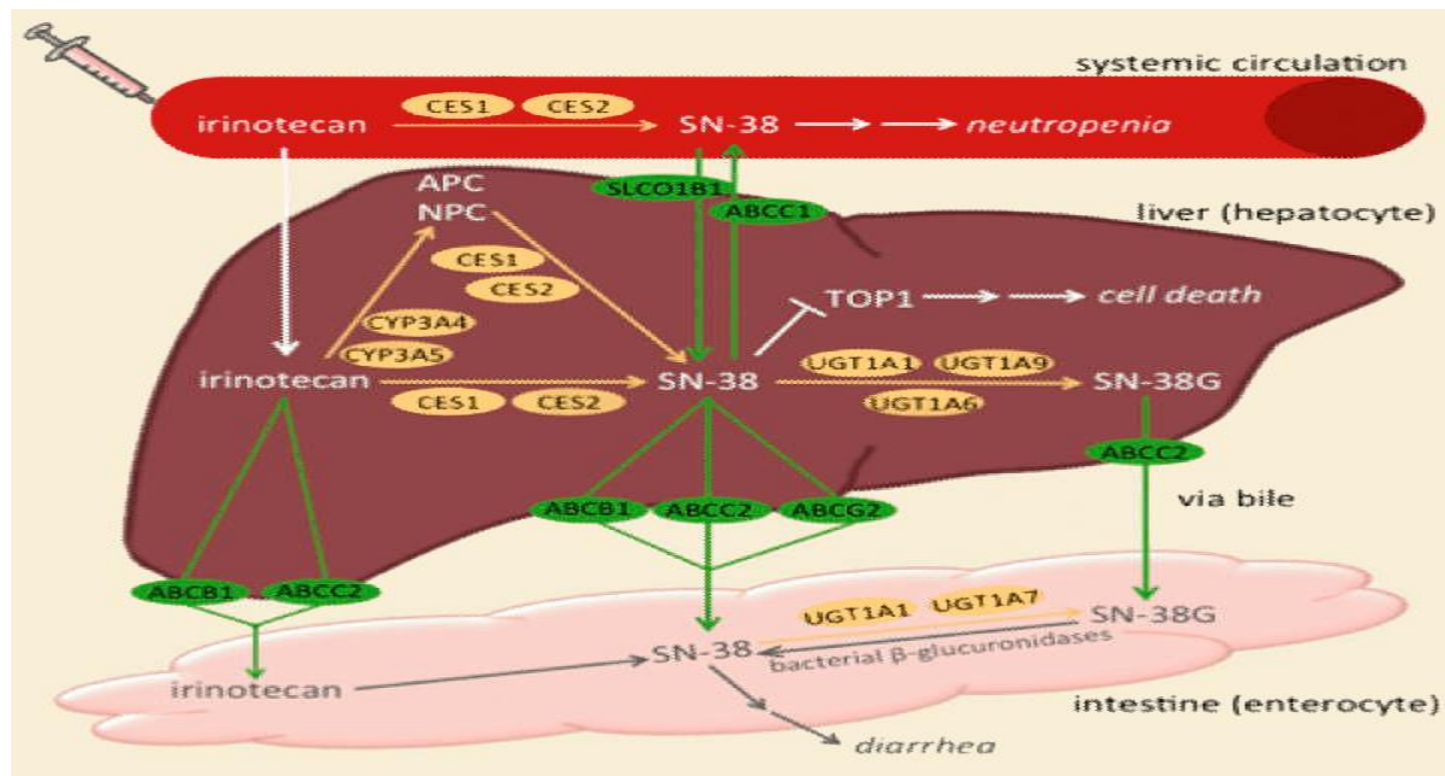
Тиопурины және TPMT

Фармакогеномдық тестілеудің ең сәтті мысалдарының бірі-TPMT (тиопурин-S-метилтрансфераза) ферментінің вариацияларын анықтау. Бұл фермент тиопуриныдер класына жататын препараттардың (азатиопурин -AZA, 6-меркаптопурин-6-MP және 6-тиогуанин-6-TG) уыттылығына әсер етеді. Тиопуриныдер тек онкологияда ғана емес, сонымен қатар гастроэнтерологияда, дерматологияда, ревматологияда және ағза мүшелерін трансплантациялауда иммунодепрессанттар ретінде қолданылады. Бұл препараттар жоғары тиімді, бірақ сонымен қатар өте токсикалық, ал олардың терапиялық дозалау аралығы өте тар. TPMT вариацияларын анықтау -оңтайлы терапиялық дозаны таңдауға мүмкіндік береді, себебі бұл фермент тиопуриныдердің бір бөлігін белсенді емес метаболиттерге айналдыру арқылы уыттылығын төмендетеді. TPMT жетіспеушілігі бар науқастарда дозаны азайту емнің тиімділігіне әсер етпей, асқыну қаупін төмендетеді.



Иринотекан

Иринотекан-өкпе және тоқ ішек обырын емдеуге қолданылатын химиотерапиялық препарат. Оның белсенді метаболиті-SN-38, ал ол белгілі ферменттер арқылы инактивтеледі. Егер бұл ферменттер тұқым қуалай жетіспесе, қанда SN-38 деңгейі жоғарылайды және уыттылығы күшейеді. Сонымен қатар, токсичностьтің артуына дәріні ағзадан шығаратын тасымалдаушы белоктардың вариабельділігі де әсер етуі мүмкін.



Осылайша, иринотеканның фармакокинетикасына көптеген белоктар ықпал етеді, және олардың генетикалық айырмашылығы препараттың әр адамда әртүрлі әсер етуіне себеп болады. Бұл айырмашылықтарды ескеру өте маңызды, өйткені иринотеканның қолданылуы көбіне ауыр уыттылықпен шектеледі. Мұндай зерттеулердің күрделілігіне байланысты бұл бағыт тіпті жеке атауға ие болған - «ириногенетика». Ең нақты дәлелденген байланыс-*UGT1A1* генінің вариациялары мен иринотеканның уыттылығы арасындағы қатынас. АҚШ-тың FDA агенттігі 2005 жылдың өзінде-ақ осындай аллельдерге тестілеу жүргізуді терапия басталар алдында ұсынған болатын.

