



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



Дәріс 8. Фармакогенетика және кардиология.

Лектор: к.б.н., Алтыбаева Н.А.

Дәрістің мақсаты:

Жүрек-қантамыр жүйесінің ауруларын емдеуде фармакогенетикалық принциптердің рөлін түсіндіру, кардиологиялық дәрілердің тиімділігі мен қауіпсіздігіне әсер ететін генетикалық факторларды талдау.

Қарастырылатын сұрақтар:

1. Фармакогенетика деген не?
2. Фармакогеномиканың медицинадағы рөлі
3. Фармакодинамика: дәрілер қалай әсер етеді?
4. Фармакогенетика және кардиология
5. Варфарин: гендердің оның әсерін өзгертуі. Әсер ету механизмі.

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?



Всасывание
Как он попадет в организм?

Распределение

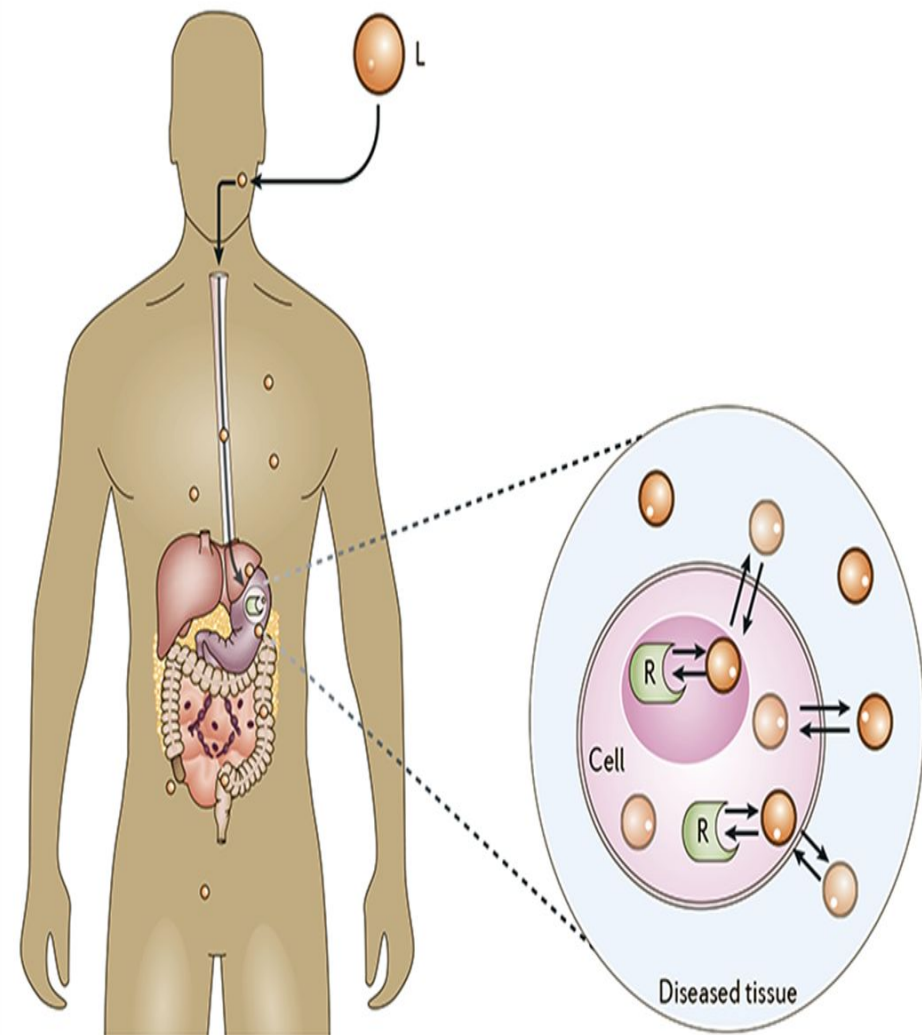
Куда он направится?
Переносчики

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:

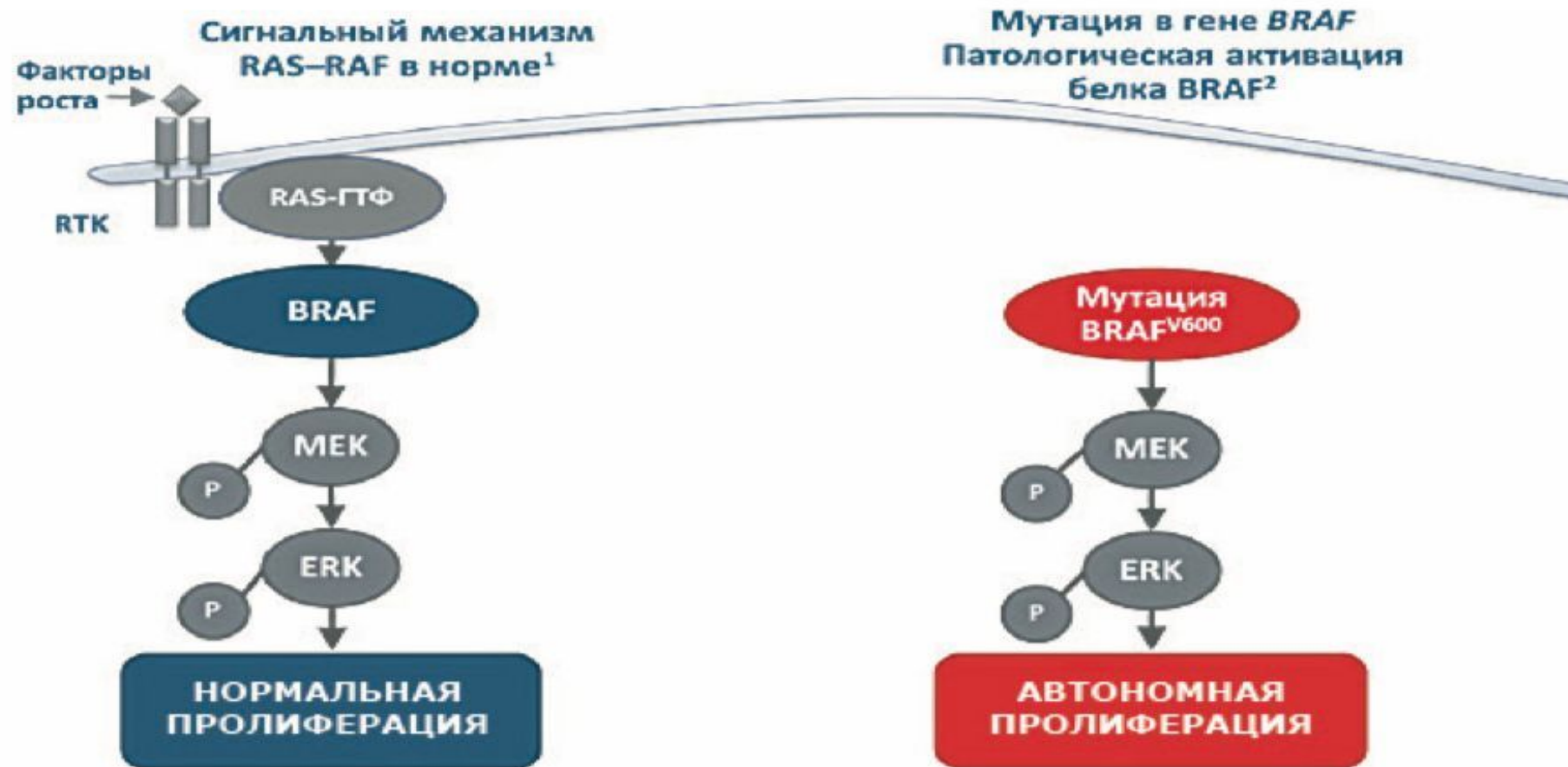
- гидрофобтық байланыстар,
- иондық көпірлер,
- сутектік байланыстар .Алайда кейбір дәрілер (мысалы, көптеген химиотерапиялық агенттер) өз нысаналарымен берік коваленттік байланыстар түзе алады. Осындай өзара әрекеттесулер нәтижесінде жасуша деңгейінде физиологиялық өзгерістер жүреді — дәл осы өзгерістер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



Фармакогенетика және кардиология

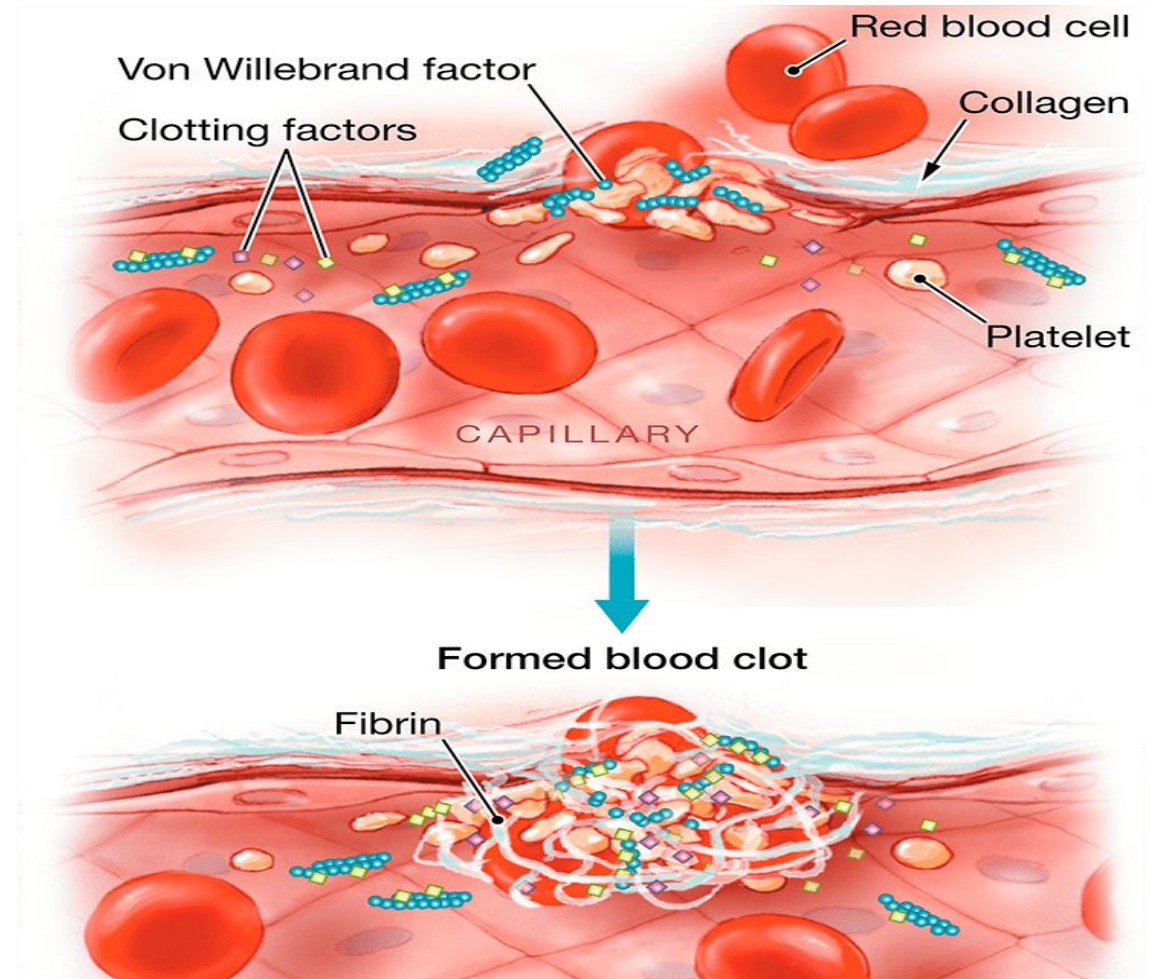
Соңғы уақытта ғалымдар кардиотерапияның әсерлеріне тұқым қуалаушылықтың ықпалын анықтау бағытында айтарлықтай жетістіктерге жетті, сондықтан мұндай емдеуде фармакогеномдық тестілерді қолдану барған сайын негізделе түсуде. Әсіресе екі антитромботикалық агенттің-клопидогрель мен варфариннің әсерін болжаудағы табыстар ерекше атап өтуге тұрарлық. 2011 жылы клиникалық фармакогенетиканы енгізу жөніндегі консорциум (CPIC) осы препараттарға қатысты генетикалық тестілеуді қолдану бойынша егжей-тегжейлі нұсқаулықтар жариялады. Варфарин мысалында біз гендердің вариабельділігінің емге әсерін бұрыннан көрсеткенбіз, және мұндай вариабельділікті ескеру аса маңызды, себебі препараттың дозалау аралығы өте тар, ал әртүрлі генетикалық типтегі науқастардың тиімді әрі қауіпсіз жұмыс дозалары 20 есеге дейін айырмашылық көрсетуі мүмкін! Мұны АҚШ-тың Азық-түлік және дәрі-дәрмек басқармасы (FDA) да мойындап, 2007 жылы варфариннің нұсқаулығына генетикалық вариациялардың оның терапиялық әсеріне ықпалы туралы ақпарат енгізген. Генетикалық тестілеу CYP2C19 генінің өзгергіштігіне байланысты әсері әртүрлі болатын антиагрегант-клопидогрельдің тиімділігін де арттыра алады. Бұл препарат пролекарство (белсенді емес түр) болып табылады және оның белсенді түрге айналуы биотрансформация арқылы жүреді. Алайда CYP2C192 және CYP2C193 аллельдерінің тасымалдаушыларында бұл процесс бұзылған, сондықтан клопидогрель олар үшін тиімсіз болады. Мұндай аллельдерді ескеру ерекше маңызды, өйткені клопидогрель жүрек ұстамасының алдын алу үшін қолданылады, демек оның тиімділігі адамдардың өміріне тікелей әсер етеді. 2010 жылдың наурыз айында, генетикалық тәуекел факторлары жөніндегі көптеген зерттеулер жарық көргеннен кейін, FDA клопидогрель препаратының нұсқаулығына CYP2C19 аллельдік варианттары бар науқастарда тиімділіктің төмендеуі мүмкін екендігі туралы «ерекше ескерту рамкасын» (boxed warning) қосты.

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 .



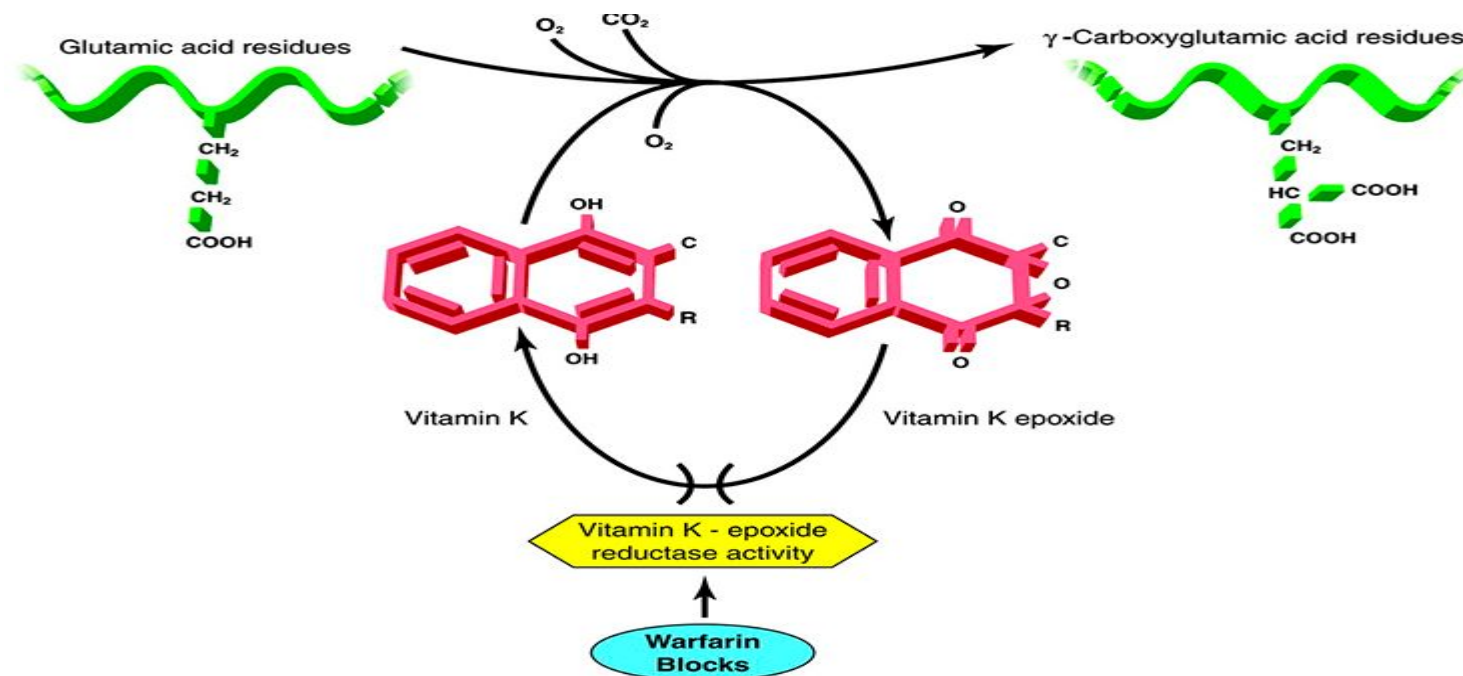
Варфарин: гендердің оның әсерін өзгертуі. Әсер ету механизмі.

Варфарин -жанама әсер ететін антикоагулянт, яғни қанның ұю қабілетін төмендететін дәрі. Ол жүрек-қантамыр ауруларындағы тромботикалық асқынуларды емдеуде кеңінен қолданылады. Төменде біз оның әсер ету механизмін, генетикалық вариациялардың фармакокинетика мен фармакодинамикаға әсерін, демек, дәрілік жауаптарға ықпалын қарастырамыз. Қанды ұю процесін қысқаша еске түсірейік. Қан тамырының тұтастығы бұзылған кезде, тромбоциттер (қан пластинкалары) зақымдалған жерге жабысады және одан ұю факторлары бөлінеді. Бұл негізінен белоктар, олардың ішінде ең негізгісі-тромбин, ол плазмадағы еритін белок фибриногенді ерімейтін фибринге айналдыру реакциясын катализдейді. Фибрин талшықтар торын түзіп, оған эритроциттер мен тромбоциттер жабысып, осылайша қан ұйындысы -тромб түзіледі. Протромбин -тромбиннің алғышарты. Ол биохимиялық реакциялар тізбегінде X ұю факторының әсерімен тромбинге айналады. Бұл фактор витамин К қатысуымен бауырда түзіледі. Белсенді витамин К түрі басқа да ұю факторларының синтезі үшін қажет. Варфариннің әсер ету механизмі -витамин К эпоксидредуктазасы ферментінің белсенділігін тежеуге негізделген. Бұл фермент витамин К-ны белсенді емес түрінен белсенді түріне айналдырады. Белсенді витамин К болмаған жағдайда ұю факторларының биосинтезі тежеледі, нәтижесінде протромбин тромбинге айналмайды және қанның ұю процесі бұзылады.

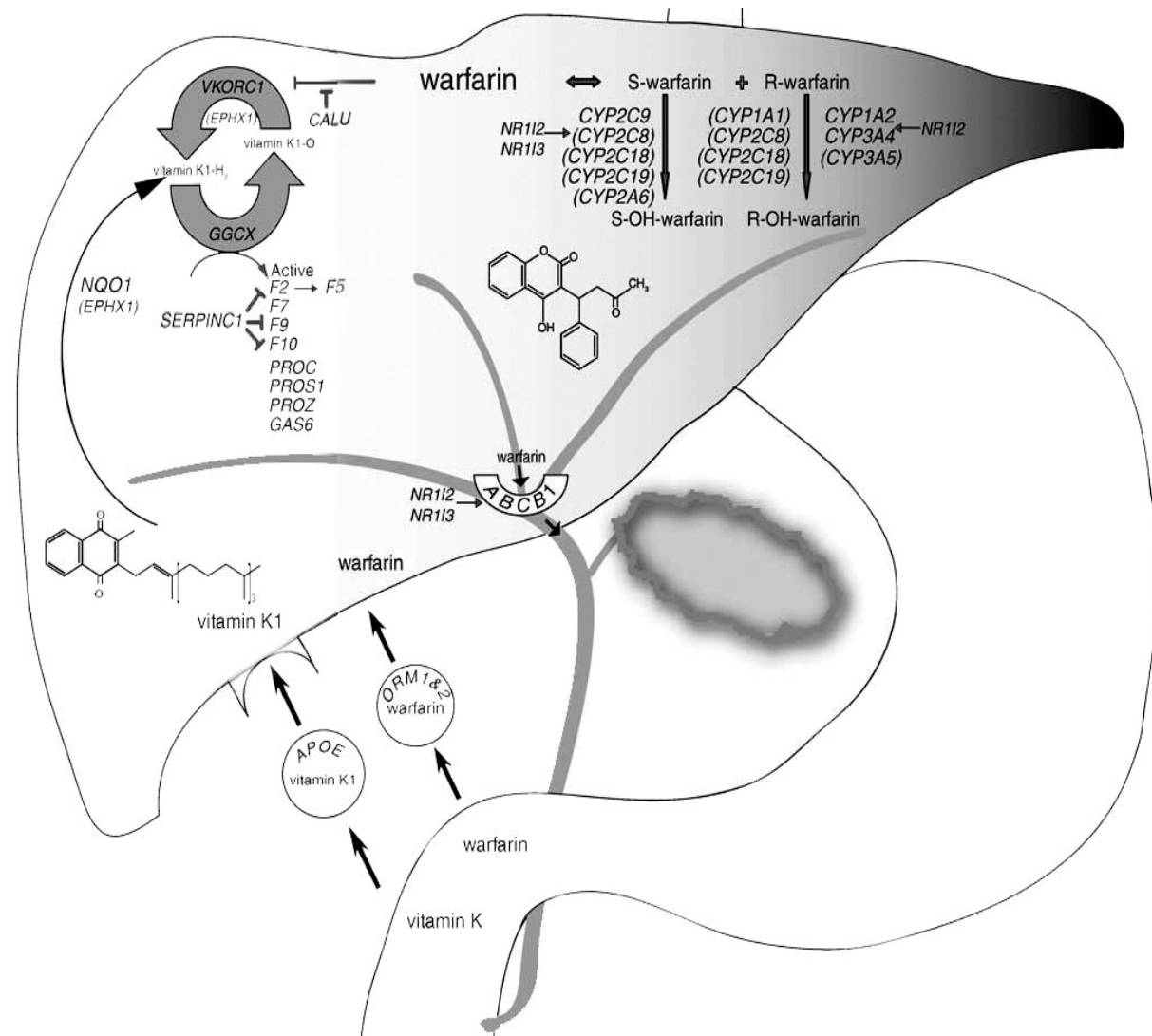


Варфаринге реакциядағы генетикалық айырмашылықтардың себептері

Қазіргі таңда варфариннің метаболизмі мен әсер ету тиімділігіне ықпал ететін отызға жуық ген белгілі. Олардың ішінде ең маңыздысы - CYP2C9 және VKORC1, соңғысы витамин К эпоксидредуктазасының 1-суббірлігін кодтайды. CYP2C9 геніндегі өзгерістер варфариннің фармакокинетикасына әсер етеді. VKORC1 геніндегі өзгерістер оның фармакодинамикасына әсер етеді. CYP2C9 - варфариннің терапиялық белсенді түрін аз белсенді немесе белсенді емес метаболиттерге айналдыратын негізгі фермент. Бұл метаболиттер кейін ағзадан шығарылады. CYP2C9 генінің бірнеше аллелі бар, олардың ішінде ең зерттелгендері - CYP2C9*2 және CYP2C9*3. Осы аллельдердің тасымалдаушыларында варфариннің биотрансформациясы баяу жүреді, нәтижесінде қандағы белсенді варфарин деңгейі жоғарылап, оның әсері күшейеді. Варфариннің терапиялық индексі тар, сондықтан оның антикоагулянттық әсерінің артуы қауіпті асқынуларға, әсіресе қан кетулерге, әкелуі мүмкін.



Варфариннің негізгі әсер ету нысанасы - витамин К эпоксидредуктазасы, сондықтан VKORC1 геніндегі өзгерістер препаратқа сезімталдыққа ықпал етуі мүмкін. Дәл механизмі әлі толық анықталмағанымен, мұндай полиморфизмдер транскрипцияның қарқындылығын және ағзадағы белок-нысана санының өзгеруін тудырады деп болжанады. VKORC1 генінде екі негізгі гаплотип бар -А және В, олардың варфаринге сезімталдығы әртүрлі: А гаплотипі (CYP2C92 және CYP2C93 аллельдері сияқты)-дәріге жоғары сезімталдықты туғызады. Ол азиялықтарда жиі, еуропалықтарда сирек, ал африкалықтарда өте сирек кездеседі. • В гаплотипі, керісінше, варфаринге төзімділікті арттырады, яғни дәріге сезімталдық төмендейді. Бұл гаплотип африкалық текті адамдарда жиірек кездеседі.



Бақылау сұрақтары:

1. Кардиологияда фармакогенетиканың маңызы неде?
2. Варфариннің дозасын анықтауға қандай гендер әсер етеді?
3. Клопидогрельдің тиімділігін төмендететін генетикалық фактор қандай?
4. SLCO1B1 генінің статиндермен байланысын түсіндіріңіз.
5. Персонализирленген кардиологиялық терапияның артықшылықтары қандай?
6. Генетикалық тестілеу нәтижелері клиникалық шешім қабылдауға қалай әсер етеді?

Қолданылған әдебиеттер

1. Әбілов Ш. А., Рысқалиева С. Ж. Медициналық генетика. – Алматы: Эверо, 2020.
2. Нұрғалиева Г. С. Клиникалық фармакология. – Алматы, 2018.
3. Воробьев А. А. Фармакогенетика және персонализирленген медицина. – М., 2017.
4. Johnson J.A., Cavallari L.H. Pharmacogenetics and cardiovascular disease. Nature Reviews Cardiology, 2015.
5. Shuldiner A.R., et al. Pharmacogenetics of warfarin and clopidogrel: clinical implications. Circulation, 2013.
6. Ramsey L.B., Johnson S.G. Implementing pharmacogenetics in cardiology practice. Journal of the American Heart Association, 2020.