



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



Дәріс 10. Фармакогенетиканың болашағы: персонализирленген медицина және этикалық аспектілер.

Лектор: к.б.н., Алтыбаева Н.А.

Дәрістің мақсаты:

Студенттерге фармакогенетиканың даму перспективаларын, персонализирленген медицинаның принциптерін, сондай-ақ генетикалық ақпаратты қолданудағы этикалық мәселелерді түсіндіру.

Қарастырылатын сұрақтар:

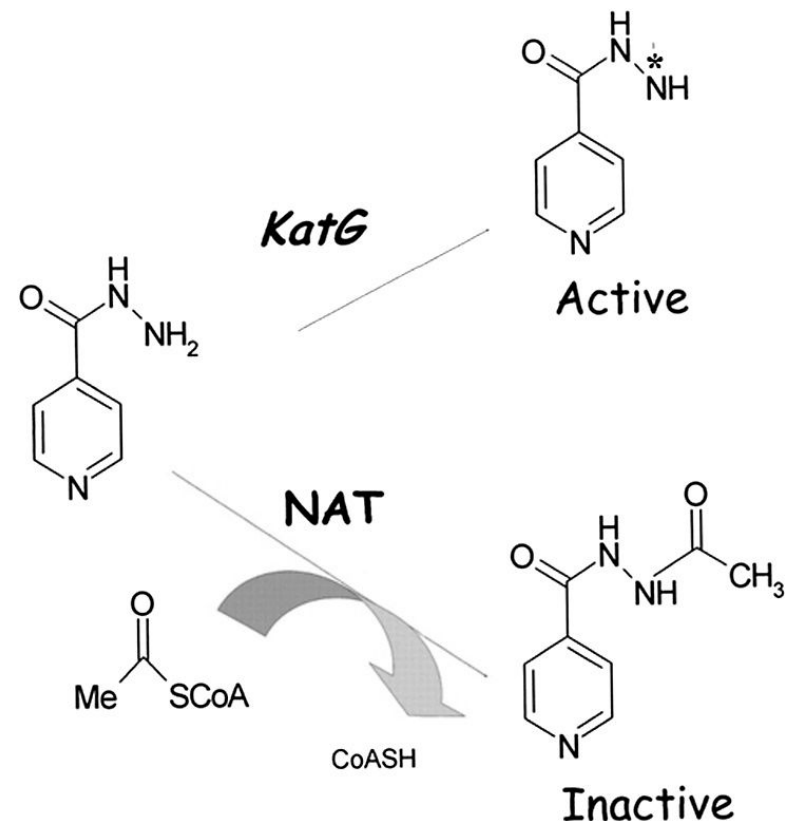
1. Фармакогенетиканың маңыздылығы
2. Инфекциялық ауруларды емдеудегі фармакогенетиканың рөлі
3. АИТВ еміндегі фармакогеномика.
4. Фармакогеномиканы клиникалық тәжірибеге енгізудегі қиындықтар.
5. Жаңа дәрілік заттарды әзірлеудегі фармакогеномиканың рөлі

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. Фармакогеномдық ақпарат -емдеуді жеке дараландырудың (персонализациялаудың) үлкен әлеуетіне ие бағыт . Қазіргі уақытта ол фармацевтикалық компаниялар тарапынан жаңа дәрілік заттарды әзірлеу кезінде, сондай-ақ дәрігерлік практикада -терапияны тағайындау барысында кеңінен қолданылып келеді.Алайда, фармакогеномика саласында айтарлықтай жетістіктерге қарамастан, бұл ғылымның алдында әлі де күрделі міндеттер мен шешімін таппаған мәселелер тұр. Оларды еңсеру көп уақыт пен жан-жақты зерттеуді қажет етеді.

Инфекциялық ауруларды емдеудегі фармакогенетиканың рөлі

Инфекциялық аурулар кезінде фармакогеномиканы қолдану тек адам геномын ғана емес, сонымен қатар ауру қоздырғыштарының геномын да талдауды қажет етеді. Мұндай кешенді тәсіл дәрі-дәрмектердің әсерін дәл болжауға және емдеудің тиімділігін айтарлықтай арттыруға мүмкіндік береді. Мұны туберкулезге қарсы бірінші қатардағы негізгі препараттардың бірі - изониазидтің мысалында көрсетуге болады. Бұл дәрінің тиімділігі екі ферментті кодтайтын гендерге тәуелді: бактериялық каталаз-пероксидаза (KatG генінің өнімі); адамның N-ацетилтрансферазасы (NAT). KatG геніндегі мутациялар изониазидтің активацияланбауына, яғни дәрінің әсерінің әлсіреуіне әкеледі. Ал NAT геніндегі өзгерістер препараттың биотрансформация жылдамдығын өзгертеді: егер ол тым жылдам жүрсе — препарат тез бейтараптанады да, әсері азаяды; ал егер баяу жүрсе — қанда дәрі шамадан тыс жиналып, жанама әсерлер туындайды.



Қазіргі уақытта NAT генін тестілеу рутиндік тәжірибеге енбегенімен , бұл мысал оның (және микобактериядағы KatG генінің) өзгерістері изониазидтің фармакологиялық белсенділігіне айтарлықтай әсер ететінін дәлелдейді. Фармакогеномика инфекциялық ауруларды емдеудегі мүмкіндіктерді толық ашпайды, бірақ бағытты айқындайды. Патогендердің геномын зерттеу арқылы:инфекцияны тез диагностикалау,антигендерді және антибиотиктерге төзімділікті анықтайтын гендерді табу мүмкіндігі бар.Антигендік тізбектерді білу жаңа буын суббірліктік вакциналарды жасауға мүмкіндік береді , ал антибиотикке төзімділік гендерін талдау жеке дара антибиотикотерапияны таңдауға көмектеседі.Сонымен қатар, адамның иммундық жүйесіне жауапты гендері инфекцияға бейімділікті, вакциналар мен дәрілерге жеке реакцияларды болжауға мүмкіндік береді. Мұндай білім емдеуді дәл таңдауға және жаңа дәрі-дәрмектер мен вакциналарды жасауға негіз болады

Фармакокинетика

Принципы ADME



АИТВ еміндегі фармакогеномика

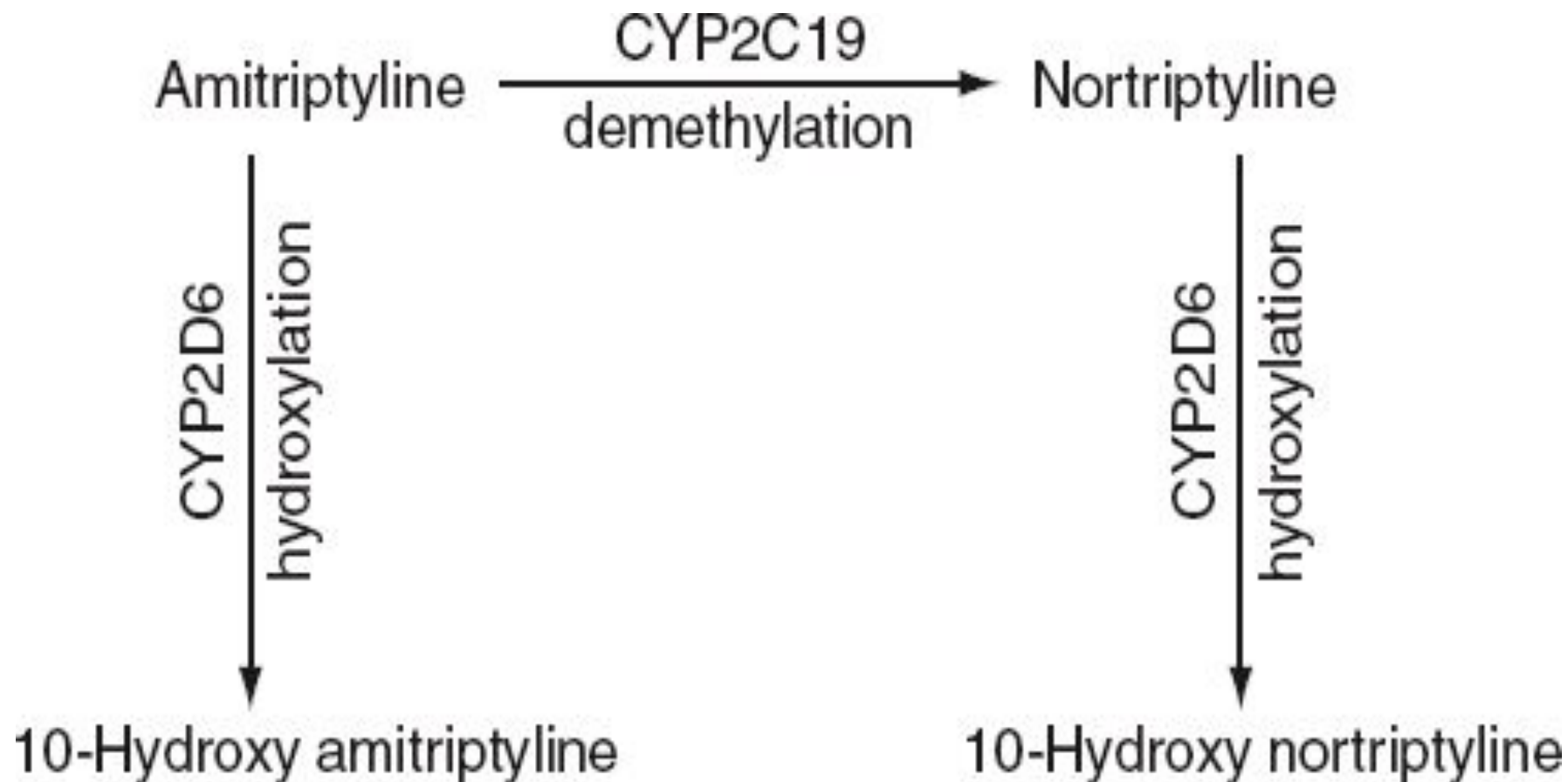
Фармакогеномика антиретровирустық препараттармен емдеу кезінде туындайтын жанама әсерлерді азайтуда маңызды рөл атқарады. Әсіресе, абакавир қолданғанда байқалатын ауыр және кей жағдайда өмірге қауіпті гиперсезімталдық реакцияларының алдын алуға мүмкіндік береді. Бұл реакциялар HLA-B*5701 аллелімен тығыз байланысты. Осы аллельге алдын ала генетикалық тестілеу жүргізу 2008 жылы АҚШ Ұлттық денсаулық институтының АИТВ саласындағы зерттеулер жөніндегі консультативтік кеңесімен ресми түрде ұсынылған болатын. Кейіннен, 2012 жылы, CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) ұйымы HLA-B*5701 бойынша тестілеу жүргізуді ұсынды, ал FDA 2017 жылы бұл ұсынысты ресми клиникалық нұсқаулыққа енгізді [73]. Қазіргі таңда HLA-B*5701 геніне тестілеу АҚШ-тағы рутиндік клиникалық тәжірибе болып табылады [43]. Мұндай фармакогенетикалық скрининг дәрігерлерге АИТВ-инфекциясын қауіпсіз әрі тиімді емдеуді қамтамасыз етуге мүмкіндік береді, себебі ол абакавирге сезімтал науқастарды ерте анықтап, ауыр жанама әсерлердің алдын алады.



Фармакогеномиканы клиникалық тәжірибеге енгізудегі қиындықтар

Фармакогенетиканың алғашқы зерттеулері негізінен дәрілердің фармакокинетикасын реттейтін гендерге бағытталған болатын. Бұл зерттеулер ғылымның дамуына негіз қалап, оның бағытын анықтағанымен, постгеномдық дәуірдің келуімен дәрілік әсер мен жанама реакцияларға көптеген гендердің қатысатыны белгілі болды. Соның салдарынан генетикалық тест нәтижелерін интерпретациялау күрделене түсті, өйткені дәрілік жауаптың көпфакторлы табиғатына қанша және қандай гендер әсер ететіні әрдайым анық емес. Фармакогеномикалық тестілеуді енгізуді тежейтін тағы бір фактор -оның дәстүрлі ем тағайындау тәсілдерінен нақты артықшылығын дәлелдеудің күрделілігі. Генетикалық тестілеу терапияның тиімділігі мен қауіпсіздігін арттыратынын, сонымен бірге экономикалық тұрғыдан тиімді екенін дәлелдеу үшін ұзақ мерзімді, қымбат және көп ресурсты зерттеулер қажет. Зерттеу әдістерінің де шектеулері бар: мысалы, GWAS (геном ауқымындағы ассоциация зерттеулері) үшін сенімді статистикалық қуат алу мақсатында жүздеген немесе мыңдаған қатысушыны қамту қажет. Сонымен қатар зерттеу және бақылау топтары жынысы, жасы, этникалық тегі бойынша салыстырмалы біртекті болуы тиіс, бұл іс жүзінде әрдайым мүмкін бола бермейді. Сондықтан, қазіргі геномдық технологиялар арқылы дәрілік әсерге ықпал етуі мүмкін гендер туралы білім үздіксіз өсіп келе жатқанына қарамастан, осы білімді клиникалық тәжірибеде қолдану айтарлықтай баяу дамуда. Мысалы, TPMT және CYP2D6 гендерінің клиникалық маңызы 25 жылдан астам уақыт бұрын дәлелденсе де, олардың кеңінен енгізілуіне 35 жылдан аса уақыт қажет болды.

Тағы бір мысал -CYP2C9 және CYP2C19 гендері. Бұл гендердің варфарин мен клопидогрелге әсер ететін жүзден астам изоформалары белгілі, алайда олардың әрқайсысының функционалдық белсенділігі тек 30-ға жуық нұсқада ғана тексерілген.GWAS зерттеулеріндегі алғашқы жетістіктерге OATP1B1 ақуызының төмен функционалдығы мен статиндерге байланысты миопатия арасындағы байланысты, сондай-ақ флуоксациллин антибиотигімен ем кезінде бауыр зақымдануы мен HLA-B*5701 аллелінің болуы арасындағы байланысты анықтау жатады . Алайда бұл жаңалықтардың өзі он жылдан астам уақыт бұрын жасалған.



Жаңа дәрілік заттарды әзірлеудегі фармакогеномиканың рөлі

2000 жылы «Адам геномы» бағдарламасының жетекшісі Фрэнсис Коллинз 2020 жылға қарай фармакогеномика дәрі жасау саласында кеңінен қолданылатын әдіске айналады деп болжаған болатын. 2019 жылға қарай бұл болжам ішінара расталды деуге болады: фармакогеномика толықтай әмбебап тәсілге айнала қоймағанымен, соңғы жылдары ірі фармацевтикалық компаниялар осы бағыттағы зерттеулерге айтарлықтай инвестиция құя бастады. Бұған бірнеше маңызды себеп бар.



Әлем бойынша жаңа дәрілік препараттарды әзірлеуге жұмсалатын қаражат көлемі тұрақты түрде өсіп келеді. Бұл үдерістегі ең қымбат кезеңдердің бірі-III фаза клиникалық зерттеулері, өйткені бұл кезеңге әдетте мыңдаған пациент қатысады. Сондықтан фармацевтикалық компаниялар үшін жаңа препараттың осы фазадан сәтті өтуі мен нарықта тиімді болуы аса маңызды. Осы тұрғыдан алғанда, фармакогеномикалық тестілеуді II фаза клиникалық зерттеулеріне енгізу үлкен артықшылық береді. Мұндай тәсіл дәрінің даму кезеңінде-ақ тиімсіз немесе қауіпті молекулаларды ертерек анықтап, оларды келесі фазаларға өткізбей, зерттеу шығындарын едәуір азайтуға мүмкіндік береді. Сонымен қатар, бұл әдіс жаңа дәрілердің қауіпсіздігі мен тиімділігін арттыруға, яғни болашақта жеке-дара (персонализирленген) терапияға бағытталған препараттар жасауға жол ашады.

Бақылау сұрақтары:

1. Персонализирленген медицина мен фармакогенетика арасындағы байланыс қандай?
2. Болашақтағы фармакогенетикалық технологиялардың негізгі бағыттарын атаңыз.
3. Генетикалық ақпаратты қолдануда қандай этикалық мәселелер туындайды?
4. Науқас рұқсатын алу фармакогенетикалық тестілеуде не үшін маңызды?
5. Генетикалық тестілеу клиникалық практикада қалай қолданылады?
6. Персонализирленген терапияның әлеуметтік және құқықтық шектеулері қандай?
7. AI және машиналық оқыту фармакогенетикада қалай қолданылады?

Қолданылған әдебиеттер

1. Воробьев А. А. Фармакогенетика және персонализирленген медицина. – М.: Медицина, 2017.
2. Relling M.V., Evans W.E. Pharmacogenomics in the clinic. Nature, 2015
3. Ginsburg G.S., Phillips K.A. Precision medicine: from science to value. Health Affairs, 2018.
4. Knoppers B.M., Joly Y. Ethical issues in pharmacogenetics and personalized medicine. Pharmacogenomics Journal, 2013.
5. Ashley E.A. The precision medicine initiative: a new national effort. JAMA, 2015.
6. Manolio T.A. et al. Implementing genomic medicine in the clinic. Nature Reviews Genetics, 2013.