

---

## Φαρμακογενετική στις Λοιμώξεις

---

Δέσποινα Σανούδου  
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια  
Δ' Παθολογική Κλινική



---

### Περιεχόμενα Διάλεξης

---

- Γενετική προδιάθεση σε λοιμώξεις
- ΦΓ & απόκριση σε εμβόλια
- ΦΓ & απόκριση σε αντιβιοτικά
- ΦΓ & απόκριση σε αντιϊκά
- Γενετική ανάλυση παθογόνου

---

### Γενετική Προδιάθεση στις Λοιμώξεις

---

- **Πρωτοπαθή σύνδρομα ανοσοανεπάρκειας => προδιάθεση σε πολλαπλές λοιμώξεις**  
π.χ. Βαριά συγγενής ουδετεροπενία  
π.χ. Φυλοσύνδετη αγαμμασφαιριναμία
- **Ανοσολογικές διαταραχές=> προδιάθεση σε μεμονωμένους λοιμογόνους παράγοντες**  
π.χ. Λοιμώξεις από διηθητικό στέλεχος Neisseria σχετιζόμενες με φυλοσύνδετη έλλειψη προπερδίνης  
π.χ. Κληρονομική προδιάθεση σε λοίμωξη από μυκοβακτηρίδιο σχετιζόμενη με αλλαγές στα γονίδια IL-12/IL-23 του μηχανισμού της IFN-λ ανοσίας.

## Γενετική Προδιάθεση στις Λοιμώξεις

- 1) Πολλαπλά γονίδια => προδιάθεση στη λέπρα
- 2) Γονίδια για την επεξεργασία του αντιγόνου και την παρουσίαση του από μόρια HLA κλάσης I => προδιάθεση στον καρκίνο της μήτρας από HPV
- 3) Πολλαπλές περιοχές χρωμοσωμάτων => προδιάθεση στην φυματίωση

---

---

---

---

---

---

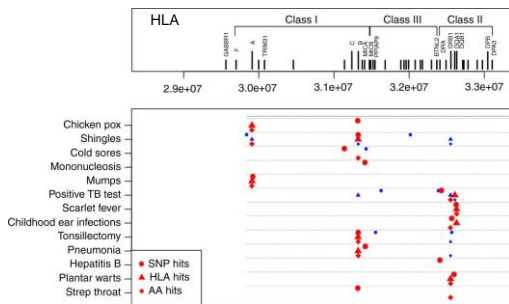
---

---

---

---

## Γενετική Προδιάθεση στις Λοιμώξεις



(Tian et al Nature Comm. 2017)

---

---

---

---

---

---

---

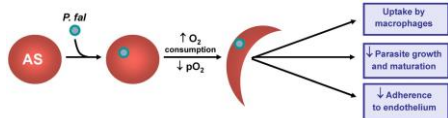
---

---

---

## Γενετική αντοχή σε λοιμώξεις

- 1) Ετεροζυγώτες αιμογλοβίνης S => φυσική ανθεκτικότητα σε βαριά ελονοσία από *Plasmodium falciparum*



- 2) Απουσία της ομάδας αίματος Duffy => ανθεκτικότητα σε ελονοσία από *P. vivax*
- 3) CC chemokine receptor 5 (CCR5 -Δ32 variant) => υψηλή ανθεκτικότητα ενάντια στον HIV σε Ευρωπαίους

---

---

---

---

---

---

---

---

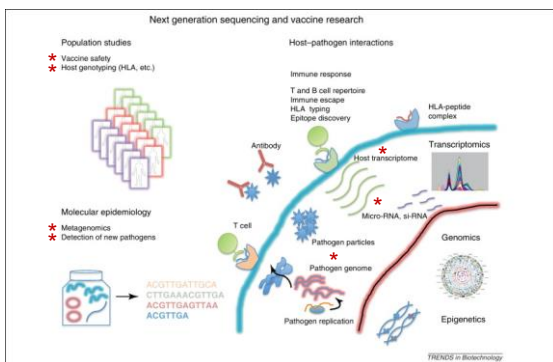
---

---

## Περιεχόμενα Διάλεξης

- Γενετική προδιάθεση σε λοιμώξεις
- ΦΓ & απόκριση σε εμβόλια
- ΦΓ & απόκριση σε αντιβιοτικά
- ΦΓ & απόκριση σε αντιϊκά
- Γενετική ανάλυση παθογόνου

## ΦΓ εμβολίων



## ΦΓ απόκρισης σε εμβόλια

- 1) Πολυμορφισμοί γονιδίων σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό σύστημα φαίνεται να συσχετίζονται με την **επαρκή ανοσοποίηση**
- 2) Συνδυασμοί πολυμορφισμών των HLA-DR, -DP και -DQ σχετίζονται με την **επιτυχία του εμβολίου** (Descombere et al, Tissue Antigens, 1998)
- 3) Ο απλότυπος TT στα SNP rs2243250 και rs2070874 της IL-4 συσχετίστηκε με **χαμηλή χυμική απόκριση** μετά από εμβολιασμό (Wang et al, Vaccine, 2012)

## ΦΓ απόκριση σε εμβόλια

---

- 1) HLA-DRB1\*07, πολυμορφισμοί στο IL-2, IL-4 & IL-12B => Μη απόκριση στο **εμβόλιο ηπατίτιδας Β**
- 2) Αυξημένη συχνότητα HLADRB1\*0701 & μειωμένη συχνότητα HLA-DQB1\*0603-9/14 => Μη απόκριση στο **εμβόλιο γρίπης** (influenza vaccine)
- 3) HLA\* 1101 & A\*6801 => αυξημένη απόκριση (περισσότερα αντισώματα) στο τριπλό **εμβόλιο γρίπης** (ιοί H1N1, H3N2, Shangai)

---

---

---

---

---

---

---

---

## ΦΓ παρενεργειών σε εμβόλια

---

- 3) Πολυμορφισμοί σε γονίδια HLA τύπου I και II, κυτταροκινών, υποδοχέων κυτταροκινών, SLAM & CD46 => ποικίλες χυμικές και κυτταρικές ανοσολογικές αποκρίσεις στο **εμβόλιο MMR** (measles, mumps, rubella)
- 4) IFI44L A218G & CD46 rs1318653=> πυρετικοί σπασμοί (κίνδυνος x3 την 2<sup>η</sup> βδομάδα=> 3-16/10.000 εμβολιασμούς) από **εμβόλιο MMR**
- 5) IL18R1 rs1035130 => εγκεφαλίτιδα & μυοπερικαρδίτιδα από **εμβόλιο ευλογιάς** (vaccinia vaccine)

---

---

---

---

---

---

---

---

## Περιεχόμενα Διάλεξης

---

- Γενετική προδιάθεση σε λοιμώξεις
- ΦΓ & απόκριση σε εμβόλια
- ΦΓ & απόκριση σε αντιβιοτικά
- ΦΓ & απόκριση σε αντιϊκά
- Γενετική ανάλυση παθογόνου

---

---

---

---

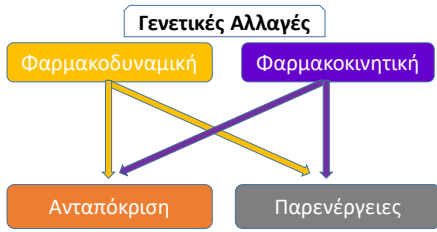
---

---

---

---

## ΦΓ & αντιβιοτικά




---

---

---

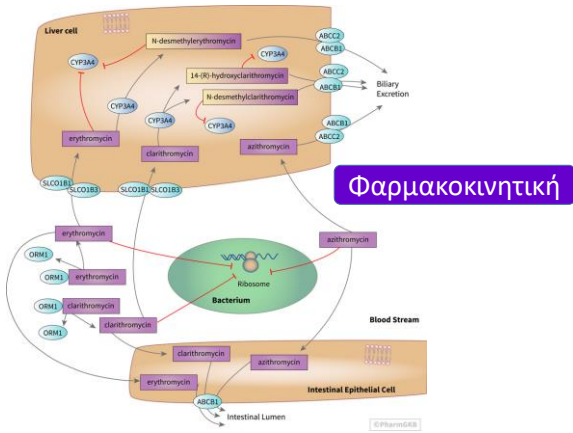
---

---

---

---

---




---

---

---

---

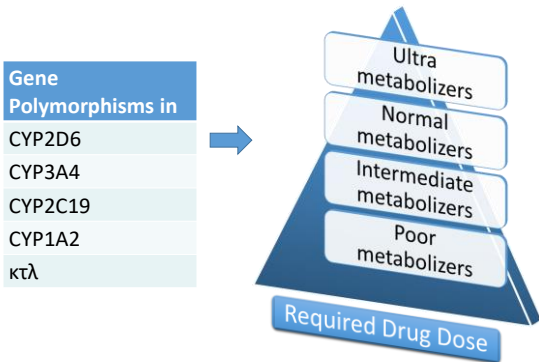
---

---

---

---

## Κατηγοριοποίηση ασθενών βάσει CYP πολ/σμών




---

---

---

---

---

---

---

---

## Οικογένεια ενζύμων CYP450

- Εμπλέκονται στη σύνθεση & **μεταβολισμό** πλειάδας μορίων & **χημικών** ουσιών στο κύτταρο
- Εκφράζονται κυρίως στα **ηπατικά** κύτταρα (**ενδοπλασματικό δίκτυο** & μιτοχόνδρια)
- Άνθρωπος: **57 γονίδια** & 59 ψευδογονίδια CYP450 (= 18 οικογένειες & 43 υπο-οικογένειες)
- Σε κάθε γονίδιο έχουν καταγραφεί έως και δεκάδες διαφορετικοί **πολυμορφισμοί**
- Κάθε πολυμορφισμός δύναται να επηρεάζει με διαφορετικό τρόπο την **ενεργότητα** του ενζύμου

---

---

---

---

---

---

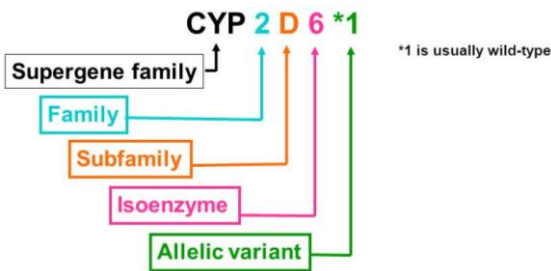
---

---

---

---

## Ονοματολογία CYP450



---

---

---

---

---

---

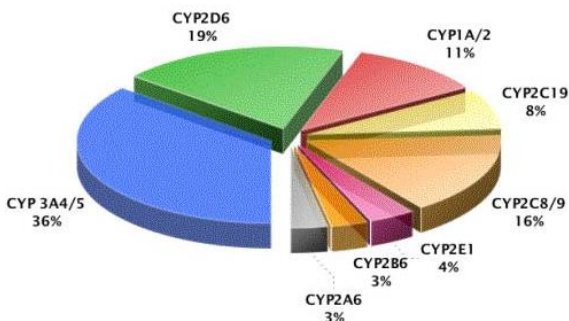
---

---

---

---

## Ποσοστό φαρμάκων που μεταβολίζονται από διαφορετικά ένζυμα CYP



---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Ένα φάρμακο μπορεί να μεταβολίζεται από ένα ή πολλαπλά CYP ένζυμα

1A2	Acetaminophen, Caffeine, Phenacetin, R-Warfarin
2A6	17β-Estradiol, Testosterone
2B6	Cyclophosphamide, Erythromycin, Testosterone
2C-family	Acetaminophen, Tolbutamide (2C9); Hexobarbital, S-Warfarin (2C9,19); Phenytoin, Testosterone, R-Warfarin, Zidovudine (2C8,9,19);
2E1	Acetaminophen, Caffeine, Chlorzoxazone, Halothane
2D6	Acetaminophen, Codeine, Debrisoquine
3A4	Acetaminophen, Caffeine, Carbamazepine, Codeine, Cortisol, Erythromycin, Cyclophosphamide, S- and R-Warfarin, Phenytoin, Testosterone, Halothane, Zidovudine

---

---

---

---

---

---

---

---

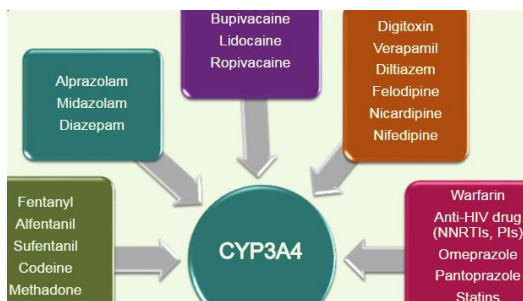
---

---

---

---

Ένα CYP ένζυμο μπορεί να μεταβολίζει πολλαπλά φάρμακα




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Σχέση Φαρμάκων - CYP450

2C8	2C9	2D6	3A4
<b>Substrates (Metabolized By)</b>			
Repaglinide	Sulfonylureas	Captopril	Repaglinide
Doglitazone	Nateglinide	Metoprolol	CCBs
Rosiglitazone	Losartan	Carvedilol	Enalapril
Cavedilol	Irbesartan	Warfarin	Losartan
	Warfarin	Zafirlukast	Irbesartan
	Zafirlukast		
<b>Inhibitors (↑ Drug Levels of Substrates)</b>			
Gemfibrozil	Fluconazole	Amiodarone	Clarithromycin
Fluconazole	Trimethoprim	Cimetidine	Erythromycin
Nicardipine	Amiodarone	Fluoxetine	(NOT Azithromycin)
Delavirdine	Zafirlukast	Paroxetine	Verapamil
Ketoconazole		Delavirdine	Diltiazem
		Ritonavir	Itraconazole
		Ropinireole	Ketoconazole
			Fluoxetine
			Fluvoxamine
			HIV protease inhibitors
			Delavirdine
<b>Inducers (↓ Drug Levels of Substrates)</b>			
Rifampin	Rifampin	None	Carbamazepine
Phenobarbital	Phenobarbital		Rifampin
Primidone			Rifabutin
			Phenobarbital
			Phenytoin
			St. John's Wort

Φάρμακο ως:

**Υπόστρωμα**

**Αναστολέας**

**Επαγωγέας**

των CYP450

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Κοινές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων λόγω CYP

Φάρμακο	Αναστέλλει:	Φάρμακο	Μεταβολίζεται:	Κλινικό αποτέλεσμα
Amiodarone (Cordarone)	CYP2C9 and CYP3A4 inhibitor	Warfarin (Coumadin)	CYP2C9	Αιμορραγία
Carbamazepine (Tegretol), phenobarbital, phenytoin (Dilantin)	CYP3A4 inducer	Ethinyl estradiol-containing contraceptives	CYP3A4	Ανεπιθύμητη εγκυμοσύνη
Clarithromycin (Blaxin), erythromycin, telithromycin (Ketek)	CYP3A4 inhibitor	Simvastatin (Zocor), verapamil (Calan)	CYP3A4	Μυοπάθεια / Υπόταση
Diltiazem (Cardizem), verapamil	CYP3A4 inhibitor	Prednisone	CYP3A4	Ανοσοκαταστολή
Fluoxetine (Prozac), paroxetine (Paxil)	CYP2D6 inhibitor	Risperidone (Risperdal), tramadol (Ultram)	CYP2D6	Ανεπιθύμητες ενέργειες εξωπυραμιδικού

### ΠΡΟΣΟΧΗ!!!

Η κατηγοριοποίηση του ασθενούς γίνεται για κάθε γονίδιο ΧΩΡΙΣΤΑ.

Π.χ.1. Οι πολυμορφισμοί στο **CYP2D6** της Μαρίας την καθιστούν «**Αργό** Μεταβολιστή» για όποιο φάρμακο μεταβολίζεται από CYP2D6. Για το **CYP3A4** όμως είναι «**Ενδιάμεσος** Μεταβολιστής».

Π.χ.2. Ο Γιώργος είναι «**Ταχύς** Μεταβολιστής» και για το CYP2D6 και για το CYP3A4

Η δόση κάθε φαρμάκου πρέπει να προσαρμόζεται για κάθε είδος Μεταβολιστή  
=  
βάσει πολυμορφισμών CYP450  
(εφόσον εμπλέκονται CYP ένζυμα στον μεταβολισμό του συγκεκριμένου φαρμάκου)



## Τι προσέχουμε?

Πολυμορφισμοί στα γονίδια που μεταβολίζουν το αντιβιοτικό:

- Γνώση σχέσης πολυμορφισμού ↔ ταχύτητας μεταβολισμού
- Προσαρμογή δόσης αντιβιοτικού
- Αποφυγή / προσοχή στη συγχρόνηση φαρμάκων ίδιας μεταβολικής οδού

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Ανθρακυκλίνες

- Κυτταροστατικά αντιβιοτικά – χρησιμοποιούνται ως αντικαρκινική θεραπεία
- Αυξημένα περιστατικά καρδιοτοξικότητας => καρδιακής ανεπάρκειας
- Αίτια: ηλικία, φύλο, δόση & γενετική προδιάθεση
- Αξιολόγηση γονιδίων:

Φαρμακοδυναμική

Φαρμακοκινητική

---

---

---

---

---

---

---

---

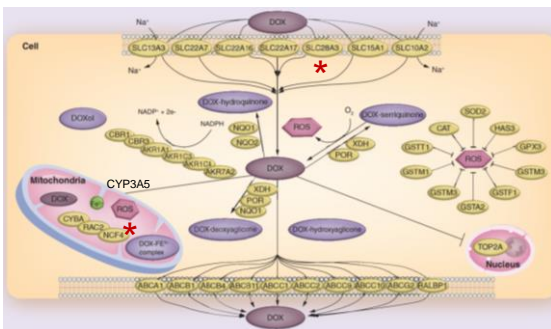
---

---

---

---

## π.χ. Γονίδια ΦΔ & ΦΚ δοξορουβικής



(Sagi et al Pharmacogenomics 2016)

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

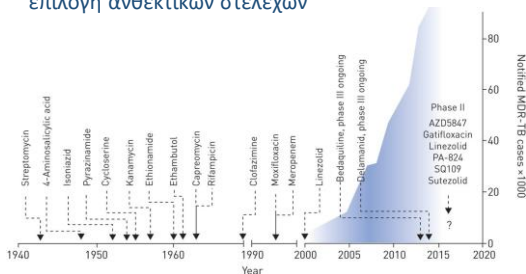
## Οδηγίες για δοξορουβικίνη

Συνιστάται όλοι οι παιδιατρικοί ογκολογικοί ασθενείς με ένδειξη για θεραπεία με δοξορουβικίνη ή δαουνορουβικίνη να υποβάλλονται σε φαρμακογενετικές εξετάσεις για τους πολυμορφισμούς RARG rs2229774, SLC28A3 rs7853758, και UGT1A6\*4 rs17863783.

Canadian Pharmacogenomics Network  
for Drug Safety (CPNDS) Clinical  
Practice Recommendations Group 2016

## Αντιβιοτικά κατά Φυματίωσης

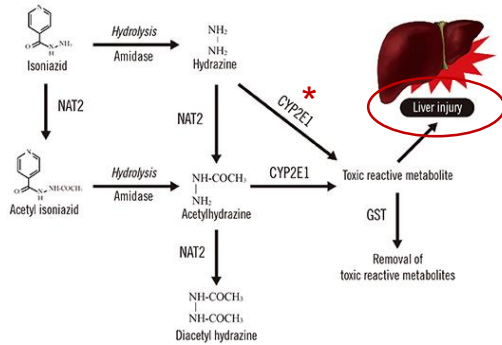
- Κάθε χρόνο 9,6 εκ. νέα περιστατικά φυματίωσης / 1,5 εκ. θανάτους
- Μεγάλες διαφορές σε ανταπόκριση, τοξικότητα, επιλογή ανθεκτικών στελεχών



## Αντιβιοτικά κατά Φυματίωσης

- SLC01B1 (rs4149032) => μειωμένη συγκέντρωση ριφαμπικίνης (ανάγκη μεγαλύτερης δόσης)
- NAT2\*4 => ταχεία ακετυλίωση ισονιασίδης => συχνή αποτυχία θεραπείας // απουσία NAT2\*4 => αυξημένη ηπατοτοξικότητα
- CYP1E1 (RsaI πολυμορφισμός)=> σημαντική συσχέτιση με ηπατοτοξικότητα μετά από χορήγηση ισονιασίδης

## Αντιβιοτικά κατά Φυματίωσης



## Περιεχόμενα Διάλεξης

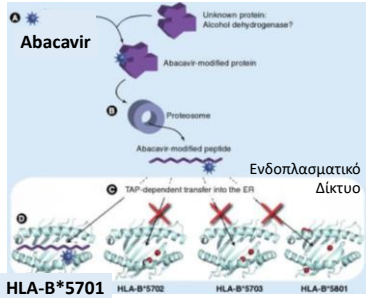
- Γενετική προδιάθεση σε λοιμώξεις
- ΦΓ & απόκριση σε εμβόλια
- ΦΓ & απόκριση σε αντιβιοτικά
- ΦΓ & απόκριση σε αντιικά
- Γενετική ανάλυση παθογόνου

## ΦΓ απόκρισης σε αντικά φάρμακα

- **Εφαβιρένζη (Efavirenz):** Παρενέργειες στο ΚΝΣ σχετιζόμενες με τον πολυμορφισμό **CYP2B6 G516T**
- **Νελφίναβιρη (Nelfinavir):** ο μεταβολισμός του επηρεάζεται από τον πολυμορφισμό **CYP2C19 G681A**
- **Ινδιναβιρη/αταζαναβιρη (indinavir/atazanavir):** υπερχολερυθριναμία σχετιζόμενη με τον πολυμορφισμό **UGT1A1\*128**
- **Ραλτεγκραβίρη (Raltegravir):** επίπεδα φαρμάκου σχετίζονται με τον πολυμορφισμό **UGT1A1\*128**

## ΦΓ εξετάσεις για αβακαβίρη

- Η αβακαβίρη είναι αντικό φάρμακο για την αντιμετώπιση του HIV.
- Σε 5-8% του πληθυσμού μπορεί να προκαλέσει αντίδραση υπερευαισθησίας, που μπορεί να αποβεί επικίνδυνη για τη ζωή




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Επίσημες οδηγίες για αβακαβίρη

Initial U.S. Approval: 1998

**WARNING: HYPERSENSITIVITY REACTIONS, LACTIC ACIDOSIS, AND SEVERE HEPATOMEGALY**

See full prescribing information for complete boxed warning.

- Serious and sometimes fatal hypersensitivity reactions have been associated with ZIAGEN (abacavir sulfate). (5.1)
- Hypersensitivity to abacavir is a multi-organ clinical syndrome. (5.1)
- Patients who carry the HLA-B\*5701 allele are at high risk for experiencing a hypersensitivity reaction to abacavir. (5.1)
- Discontinue ZIAGEN as soon as a hypersensitivity reaction is suspected. Regardless of HLA-B\*5701 status, permanently discontinue ZIAGEN if hypersensitivity cannot be ruled out, even when other diagnoses are possible. (5.1)
- Following a hypersensitivity reaction to abacavir, NEVER restart ZIAGEN or any other abacavir-containing product. (5.1)
- Lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis, including fatal cases, have been reported with the use of nucleoside analogues. (5.2)




---

---

---

---

---

---

---

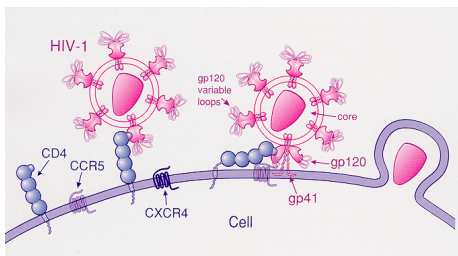
---

---

---

## ΦΓ εξετάσεις για μαραβιρόκη

- Η μαραβιρόκη (maraviroc) είναι αντικό φάρμακο για την αντιμετώπιση του HIV.
- Δρα ως αναστολέας του C-C μοτίβου υποδοχέα χημειοκινών τύπου 5 (CCR5).
- Ο CCR5 συμμετέχει στην είσοδο του HIV στα CD4+ T Λεμφοκύτταρα.




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

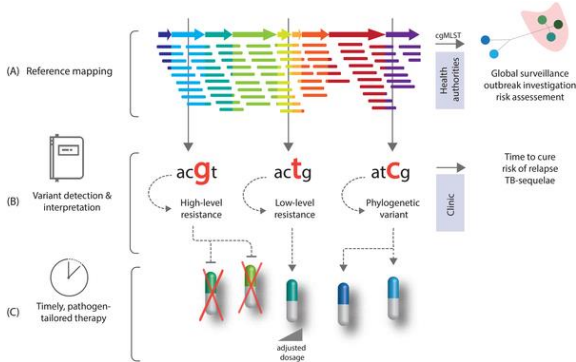
## ΦΓ εξετάσεις για μαραβιρόκη

CCR5 τροπισμός

- Πριν την χορήγηση αναστολέα CCR5 (μαραβιρόκη) ο ασθενής πρέπει να ελέγχεται για CCR5 τροπισμό
- Χορήγηση μαραβιρόκη **ΜΟΝΟ** όταν ο ασθενής παρουσιάζει αυστηρά CCR5 τροπισμό

{ Τροπισμός: η ικανότητα ενός ιού να προσβάλει έναν κυτταρικό τύπο με βάση τον φαινότυπό του (μόρια που μπορεί να εκφράζει στην επιφάνεια, υποδοχείς κλπ) }

## Γενετική ανάλυση παθογόνου

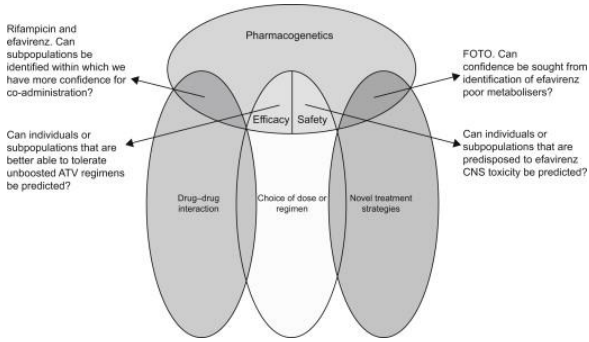


## Κλινικά οφέλη

Μεταλλάξεις στο γονιδίωμα παθογόνων οργανισμών:

- παρακολούθηση για κίνδυνο επιδημίας
- γνώση του βιολογικού φαινοτύπου
- έγκαιρος εντοπισμός μεταλλάξεων που σχετίζονται με ανθεκτικότητα => αποφυγή συγκεκριμένων φαρμάκων
- πρόβλεψη ανταπόκρισης στη θεραπεία => επιλογή αποτελεσματικότερου φαρμάκου

## Εφαρμογές Φαρμακογενετικής στις Λοιμώξεις



(Mahungu et al, Genetics & Evolution of Infectious Dis., 2011)

---

---

---

---

---

---

---

---