



Φαρμακογενετική στις Λοιμώξεις

Δέσποινα Σανούδου
Καθηγήτρια Φαρμακογονιδιοματικής
Δ' Παθολογική Κλινική – Ιατρική Σχολή



Περιεχόμενα Διάλεξης

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

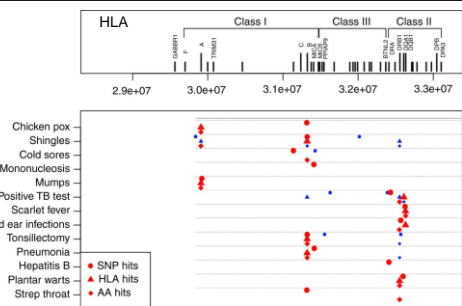
Γενετική Προδιάθεση στις Λοιμώξεις

- 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

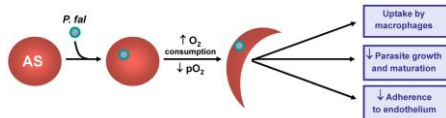
Γενετική Προδιάθεση στις Λοιμώξεις



(Tian et al Nature Comm. 2017)

Γενετική αντοχή σε λοιμώξεις

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

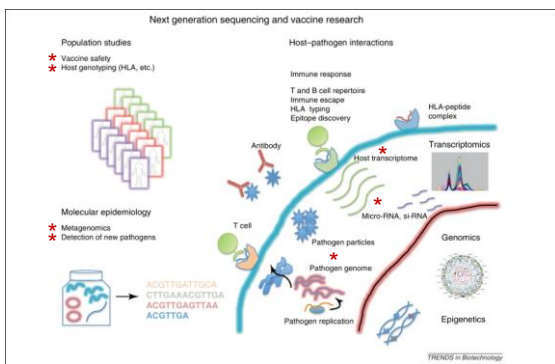


- 2) Απουσία της ομάδας αίματος Duffy => ανθεκτικότητα σε ελονοσία από *P. vivax*
- 3) CC chemokine receptor 5 (CCR5-Δ32 variant) => υψηλή ανθεκτικότητα ενάντια στον HIV σε Ευρωπαίους

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 Ηπατίτιδας Β** (Desombere 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 για **Ηπατίτιδα Β** (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) HLAA*1101 & A*6801 => αυξημένη απόκριση (περισσότερα αντισώματα) στο τριπλό **εμβόλιο γρίπης** (ιοί H1N1, H3N2, Shanghai)

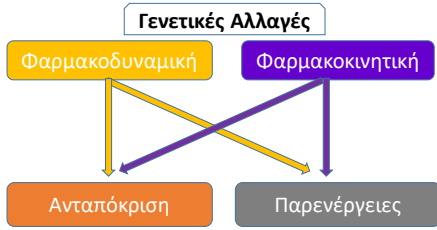
ΦΓ παρενεργειών σε εμβόλια

- 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^η 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

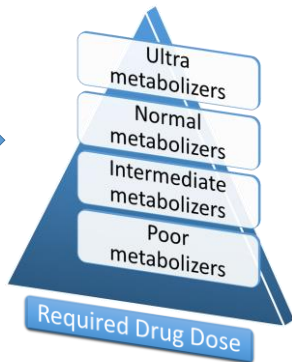


Φαρμακοκινητική

Κατηγοριοποίηση ασθενών βάσει CYP πολ/σμών

Gene Polymorphisms in

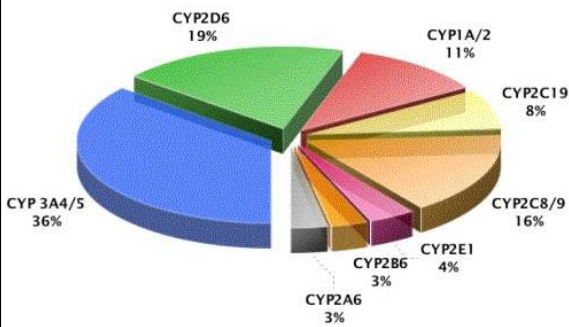
CYP2D6
CYP3A4
CYP2C19
CYP1A2
κτλ



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

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	Φάρμακο ως:
Substrates (Metabolized By)				Υπόστρωμα
Repaglinide Pioglitazone Rosiglitazone Cavedilol	Sulfonylureas Nateglinide Losartan Ibuprofen Warfarin Zafirlukast	Captopril Metoprolol Carvedilol	Repaglinide CCBs Losartan Ibuprofen	
Inhibitors (Drug Levels of Substrates)				
Gemfibrozil Fluconazole Fluconazole Nicardipine Delavirdine Ketoconazole	Fluconazole Trimethoprim Amiodarone Zafirlukast	Amiodarone Cimetidine Fluoxetine Paroxetine Delavirdine Ritonavir Ropinirole	Clarithromycin Erythromycin (NOT Azithromycin) Verapamil Diltiazem Itraconazole Ketoconazole Fluoxetine Fluvoxamine HIV protease inhibitors Delavirdine	Αναστολέας
Inducers (Drug Levels of Substrates)				Επαγωγέας
Rifampin Phenobarbital Primidone	Rifampin Phenobarbital	None	Carbamazepine Rifampin Rifabutin Phenobarbital Phenytoin St. John's Wort	των CYP450

Κοινές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων λόγω CYP

Φάρμακο	Αναστέλλει:	Φάρμακο	Μεταβολίζεται:	Κλινικό αποτέλεσμα
Amiodarone (Cordarone)	CYP2C9 and CYP3A4 inhibitor	Warfarin (Coumadin)	CYP2C9	Αιμορραγία
Carbamazepine (Tegetol), phenobarbital, phenytoin (Dilantin)	CYP3A4 inducer	Ethinyl estradiol-containing contraceptives	CYP3A4	Ανεπιθύμητη εγκυμοσύνη
Clarithromycin (Biaxin), 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 συγχορήγηση φαρμάκων ίδιας μεταβολικής οδού
- Αποφυγή / προσοχή στην κατανάλωση διατροφικών στοιχείων που επηρεάζουν την ίδια μεταβολική οδό

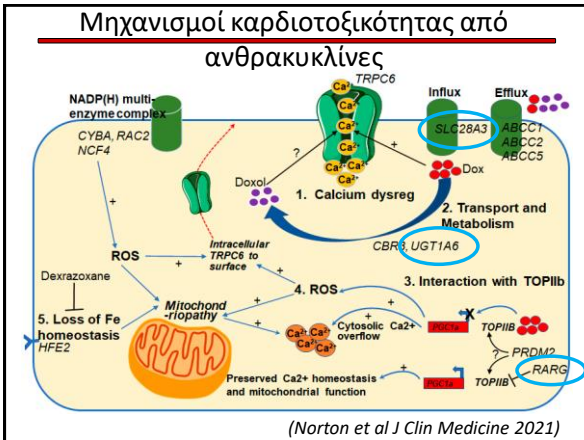
Ανθρακυκλίνες

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

Φαρμακοδυναμική

Φαρμακοκινητική

Μηχανισμοί καρδιοτοξικότητας από ανθρακυκλίνες



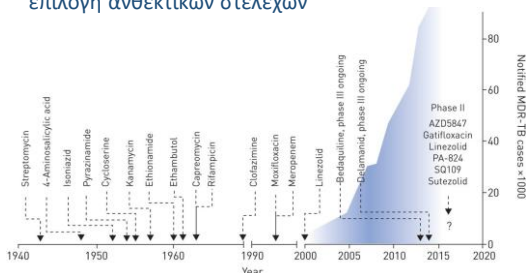
π.χ. Οδηγίες για δοξορουβικίνη

Συνιστάται όλοι οι παιδιατρικοί ογκολογικοί ασθενείς με ένδειξη για θεραπεία με δοξορουβικίνη ή δαυνορουβικίνη 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

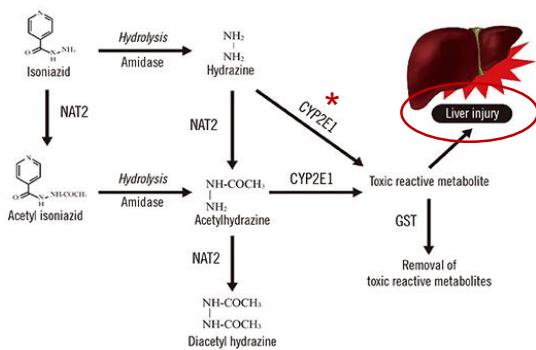
- Κάθε χρόνο 9,6 εκ. νέα περιστατικά φυματίωσης / 1,5 εκ. θανάτους
- Μεγάλες διαφορές σε ανταπόκριση, τοξικότητα, επιλογή ανθεκτικών στελεχών



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

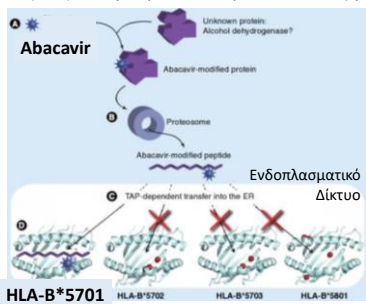
- Γενετική προδιάθεση σε λοιμώξεις
- ΦΓ & απόκριση σε εμβόλια
- ΦΓ & απόκριση σε αντιβιοτικά
- ΦΓ & απόκριση σε αντιικά
- Γενετική ανάλυση παθογόνου

ΦΓ απόκρισης σε αντικά φάρμακα

- **Εφαβιρένζη (Efavirenz)**: Παρενέργειες στο ΚΝΣ σχετιζόμενες με τον πολυμορφισμό **CYP2B6 G516T**
- **Νελφιναβίρη (Nelfinavir)**: ο μεταβολισμός του επηρεάζεται από τον πολυμορφισμό **CYP2C19 G681A**
- **Ινδιναβίρη/αταζαναβίρη (indinavir/atazanavir)**: υπερχολερυθριναιμία 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

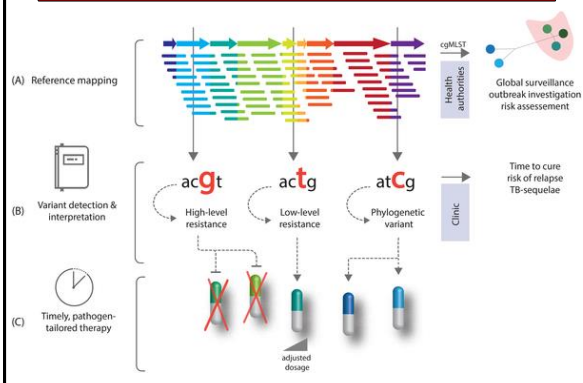
Initial U.S. Approval: 1998

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)

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

