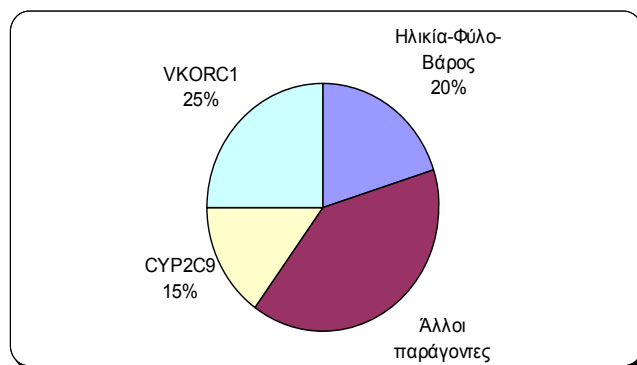


ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΝΕΑ:**ΦΑΡΜΑΚΟΓΕΝΕΤΙΚΗ**

**Ευαισθησία στη θεραπεία με κουμαρινικά αντιπηκτικά με γονοτύπηση:
Αναγνώριση ασθενών με κληρονομικές παραλλαγές που επηρεάζουν το
μεταβολισμό ή / και την αποτελεσματικότητα των κουμαρινικών αντιπηκτικών**

Γενικά

- Τα κουμαρινικά αντιπηκτικά είναι από τα πλέον διαδεδομένα φάρμακα στην αντιπηκτική θεραπεία.
- Η θεραπεία με κουμαρινικά αντιπηκτικά είναι προβληματική εξαιτίας της ποικιλίας μεταξύ των ασθενών στη δοσολογία και τη θεραπευτική ανταπόκριση. Η θεραπευτική ανταπόκριση εξαρτάται από παράγοντες όπως η ηλικία, η διαίτα, τα φάρμακα, η σωματική μάζα, η ψυχολογία του ασθενούς και η κληρονομικότητα.
- Μεγάλες ή μικρές δόσεις μπορεί να απειλήσουν τη ζωή του ασθενούς με περιστατικά αιμορραγίας ή θρόμβωσης.
- Μπορεί να χρειαστούν μήνες ώστε να επιτευχθεί μια σταθερή δοσολογία και η παρακολούθηση γίνεται, μέχρι στιγμής, με τη μέτρηση του χρόνου προθρομβίνης (PT) και τον υπολογισμό του INR.
- Η διάγνωση κληρονομικών παραλλαγών που ενοχοποιούνται για το μεταβολισμό και την αποτελεσματικότητα των κουμαρινικών αντιπηκτικών μας επιτρέπει μια εξειδικευμένη γενετική θεραπεία.

Παράγοντες που σχετίζονται με τις δόσεις κουμαρινικών αντιπηκτικώνΓενετική προσέγγιση

- Παραλλαγές σε τουλάχιστον 6 γονίδια επηρεάζουν τη θεραπευτική ανταπόκριση στα κουμαρινικά αντιπηκτικά, αλλά τα γονίδια που σχετίζονται περισσότερο με τη σωστή δοσολογία είναι αυτά που κωδικοποιούν για το σύμπλοκο 1 της αναγωγάσης του υποξειδίου της βιταμίνης K (**VKORC1**) και το ισόενζυμο του κυτοχρώματος P450 (**CYP2C9**).
- Το Νοέμβριο του 2005, η Clinical Pharmacology Subcommittee του FDA ανακοίνωσε ότι υπάρχουν επαρκή πλέον στοιχεία για τη χορήγηση χαμηλότερων δόσεων κουμαρινικών αντιπηκτικών στους ασθενείς με γενετικές παραλλαγές στα γονίδια CYP2C9 και VKORC1.

CYP2C9

Το ισοένζυμο 2C9 του κυτοχρώματος P450 είναι το βασικό ένζυμο που εμπλέκεται στο μεταβολισμό των κουμαρινικών αντιπηκτικών.

Δύο κοινές παραλλαγές του γονιδίου CYP2C9, οι CYP2C9*2 και CYP2C9*3 μειώνουν την ενεργότητα του ενζύμου στο 12% και 5% αντίστοιχα. Αυτό μειώνει το ρυθμό μεταβολισμού του φαρμάκου οδηγώντας στην απαίτηση για χαμηλότερη δόση. Δόση 5mg φαρμάκου /ημέρα σε ασθενείς με παραλλαγές στο γονίδιο CYP2C9 μπορεί να οδηγήσει σε υπερδοσολογία και κίνδυνο αιμορραγικού επεισοδίου. Οι ασθενείς με μία ή περισσότερες τέτοιες παραλλαγές χρειάζονται περισσότερο χρόνο για να σταθεροποιήσουν το INR, εξαιτίας του παρατεταμένου χρόνου ημιζωής του φαρμάκου.

Χρόνος σταθεροποίησης INR:

CYP2C9*1 / *1 : 3-4 ημέρες
 CYP2C9*1 / *2 : 6-8 ημέρες
 CYP2C9*1 / *3 : 12-15 ημέρες

VKORC1

Η αναγωγή του υποξειδίου της βιταμίνης K (VKOR) είναι ο στόχος της δράσης των κουμαρινικών αντιπηκτικών και ο ρόλος της είναι να ανακυκλώνει τη βιταμίνη K σε μια μορφή που ενεργοποιεί τους βιταμινο K εξαρτώμενους παράγοντες πήξης. Τα κουμαρινικά αντιπηκτικά αναστέλλουν την ενεργότητα της VKOR, οδηγώντας σε αντιπηκτική δράση, εξαιτίας μείωσης των επιπέδων των παραγόντων πήξης (II, VII, IX, X).

Το υπεύθυνο γονίδιο VKORC1 έχει μια παραλλαγή στον υποκινητή του (-1639G>A) που μειώνει το ποσό της VKOR και οδηγεί σε μειωμένα επίπεδα των παραγόντων πήξης. Αυτό οδηγεί σε αυξημένη ευαισθησία στα κουμαρινικά αντιπηκτικά και απαίτηση για χαμηλότερη δόση φαρμάκου.

Ο συνδυασμός των παραλλαγών *2 και *3 του CYP2C9 και της παραλλαγής του VKORC1 υπολογίζεται ότι ευθύνεται για το 40-63% της ποικιλότητας στη θεραπευτική δόση των κουμαρινικών αντιπηκτικών (από το στόμα).

ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΠΑΡΑΛΛΑΓΕΣ

ΓΟΝΙΔΙΟ	ΠΑΡΑΛΛΑΓΗ (ΝΟΥΚΛΕΟΤΙΔΙΟ)	ΑΛΛΗΛΟΜΟΡΦΟ	ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗΝ ΠΡΩΤΕΪΝΗ	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ
VKORC1	c-1639G>A	*2	μειωμένη έκφραση	42%
CYP2C9	c 430C>T	*2	μειωμένη ενεργότητα	8-13%
CYP2C9	c 1075A>C	*3	μειωμένη ενεργότητα	6-10%

Μέχρι στιγμής, έχουν διενεργηθεί φαρμακογενετικές μελέτες της δοσολογίας των κουμαρινικών αντιπηκτικών και έχουν δημιουργηθεί αλγόριθμοι δόσεων του φαρμάκου, ώστε να βοηθήσουν τους κλινικούς γιατρούς

στην πρόβλεψη της σωστής δόσης με τη χρήση γενετικών και άλλων πληροφοριών του ασθενούς.

Ένα παράδειγμα αρχικών δόσεων κουμαρινικών αντιπηκτικών βασιζόμενων στο γονότυπο είναι:

Κουμαρινικά αντιπηκτικά (mg/ημέρα)						
	VKORC1 GG		VKORC1 AG		VKORC1 AA	
Παραλλαγές CYP2C9	Υπολογιζόμενη αρχική δόση	% μειωμένη από το 5,6	Υπολογιζόμενη αρχική δόση	% μειωμένη από το 5,6	Υπολογιζόμενη αρχική δόση	% μειωμένη από το 5,6
Καμία	5,6		4,5	20%	3,5	38%
CYP2C9*2	4,5	20%	3,5	38%	2,7	52%
CYP2C9*3	4,0	29%	3,1	45%	2,3	59%
CYP2C9*2/*2	3,5	38%	2,7	52%	2,0	64%
CYP2C9*2/*3	3,1	45%	2,3	59%	1,6	71%
CYP2C9*3/*3	2,6	54%	1,9	66%	1,3	77%

Ο παραπάνω πίνακας χρησιμοποιείται ως παράδειγμα για ενημερωτικούς λόγους και δεν αποτελεί προτεινόμενη δοσολογία φαρμάκου.

• Βιολογικό υλικό

Περιφερικό αίμα σε στείρο σωληνάριο γενικής με αντιπηκτικό EDTA.

• Εργαστηριακή διερεύνηση

Γίνεται απομόνωση DNA από περιφερικό αίμα με EDTA και ακολουθεί ενίσχυση του επιθυμητού γονιδίου με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) χρησιμοποιώντας Taq πολυμεράση και βιοτινυλιωμένους εκκινητές. Το ενισχυμένο προϊόν, αφού επιβεβαιώνεται με ηλεκτροφόρηση σε πηκτή αγαρόζης, υβριδοποιείται με ειδικά ολιγονουκλεοτίδια για το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο και η ύπαρξή ή μη της μετάλλαξης ανιχνεύεται με τη χρήση χρωμοφόρων ουσιών.

• Αποτελέσματα

Τα αποτελέσματα είναι έτοιμα σε 5 εργάσιμες ημέρες.

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ:

ΙΑΤΡΟΙ: ΡΑΝΙΑ ΑΝΤ. ΣΟΥΛΤΟΥΚΗ
ΕΛΕΝΑ Ι. ΛΑΜΠΡΟΝΙΚΟΥ

ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΟΥ ΝΑΤΑΣΑ, PhD
Υπεύθυνη Τμήματος Μοριακής Βιολογίας