

Farmakogenetika - individualizirani način liječenja genetičkih poremećaja

Biluš, Mirna

Undergraduate thesis / Završni rad

2011

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:543982>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-19**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO – MATEMATIČKI FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK

FARMAKOGENETIKA – INDIVIDUALIZIRANI NAČIN
LIJEČENJA GENETIČKIH POREMEĆAJA

PHARMACOGENETICS – INDIVIDUALIZED TREATMENT OF
GENETIC DISORDERS

SEMINARSKI RAD

Mirna Biluš
Preddiplomski studij molekularne biologije
Mentor: prof. dr. sc. Mirjana Pavlica

Zagreb, 2011.

Sadržaj

1. Uvod	2
2. Tiopurin S-metiltransferaza (TPMT)	4
2.1. Funkcija u stanici	4
2.2. Farmakogenetika TPMT-a	5
3. Varfarin	7
3.1. Mehanizam djelovanja	7
3.2. Farmakogenetika varfarina	8
3.2.1. Farmakogenetika CYP2C9	8
3.2.2. Farmakogenetika VKORC1	8
4. Serotoninski transporter	10
5. Zaključak	12
6. Literatura	13
7. Sažetak	15
8. Summary	16

1. Uvod

Razlike među ljudima na genetičkoj razini najčešće su posljedica polimorfizama jednog nukleotida (single-nucleotide polymorphism – SNP). Polimorfizam jednog nukleotida je varijacija u baznoj sekvenci koja se javlja jednom na svakih 1000 baza u molekuli DNA, a može se naći u više od 1% populacije (jedina razlika između SNP-ova i točkastih mutacija je veća frekvencija pojavljivanja SNP-ova u populaciji) (Alberts i sur., 2008). Prema rezultatima Projekta Humanog Genoma („Humane genome project“) u ljudskom genomu postoji preko 1,4 milijuna polimorfizama jednog nukleotida, više od 60 000 ih se nalazi u kodirajućim regijama gena, a kako se danas sekvencira genom velikog broja osoba, taj broj sve više raste (Evans, 2004).

Rasprostranjenost SNP-ova po genomu nije nasumična: primjećeno je da ih gotovo nema u visoko konzerviranim regijama genoma, a česti su u drugim regijama, gdje je genetička raznolikost biološki poželjna (Hall i Pirmohamed, 2006).

Smatra se da bi istraživanja varijabilnosti broja SNP-ova u genomu čovjeka mogla doprinijeti identificiranju uzroka nekih kompleksnih bolesti. Uz to, takva istraživanja bi mogla omogućiti lakše razumijevanje djelotvornosti liječenja bolesti budući da ljudi različito reagiraju na terapiju lijekovima. Upravo je to predmet istraživanja farmakogenetike, znanosti koja istražuje ulogu nasljedne komponente u djelotvornosti liječenja lijekovima (Meyer, 2004).

U 20-95% slučajeva genetička osnova je razlog varijabilne efikasnosti lijekova (Evans, 2004). Osim genetike, postoje i brojni drugi faktori koji mogu uzrokovati različito reagiranje na terapiju lijekovima, npr. spol, dob, stil života, napredovanje bolesti, interakcija s drugim lijekovima, težina bolesti. Međutim, i sam genetički faktor može uzrokovati vrlo ozbiljne posljedice na zdravlje pojedinca.

Danas su poznati brojni farmakogenetički primjeri kako polimorfizmi u genima, koji kodiraju enzime za metaboliziranje lijekova, transportere lijekova i/ili koji su cilj djelovanja lijekova, uzrokuju individualne razlike u liječenju među pojedincima. .

Jedan od najpoznatijih i najbolje istraženih enzima u području farmakogenetike je tiopurin S-metiltransferaza. Tiopurin S-metiltransferaza (TPMT) je enzim zaslužan za S-metilaciju, tj. inaktivaciju kemoterapijskih lijekova: 6-merkaptopurina, 6-tiogvanina i azatiopurina. Oni se u stanici nizom reakcija pretvaraju u toksične produkte, a zadaća TPMT-

a je spriječiti nastanak opasnih produkata inaktivacijom ovih lijekova. Uočeno je da su osobe koje imaju polimorfizme u genu za TPMT osobito osjetljive na ove lijekove, te kod njih dolazi do stvaranje povećane količine toksičnih produkata, što dovodi do trovanja krvi.

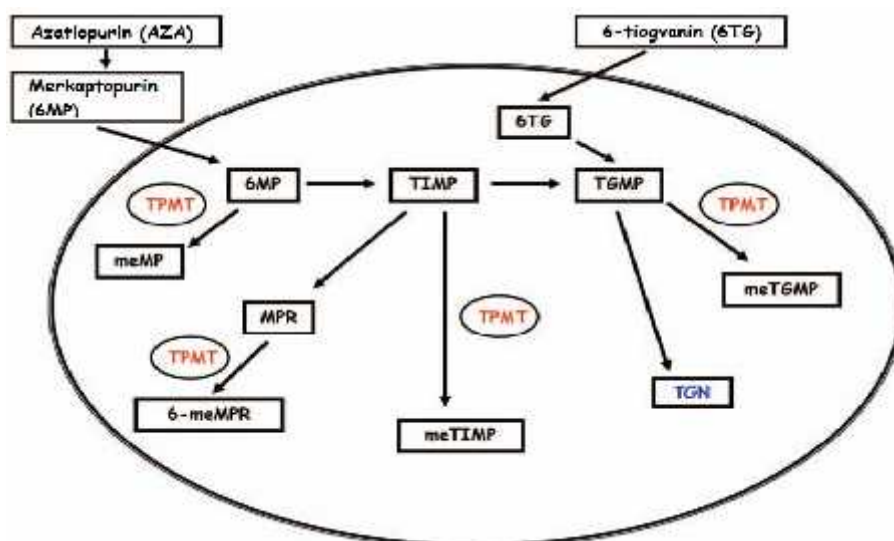
Drugi dobro istraženi farmakogenetički slučaj je različita osjetljivost pojedinaca na lijek Varfarin. Varfarin je poznati lijek koji se već više od 50 godina koristi kao oralni antikoagulans kod srčanog udara, moždanog udara, venske tromboze i atrijske fibrilacije. Primjećeno je da Varfarin izaziva izrazito varijabilni odgovor kod pacijenata. Zdravstveni problemi koji nastaju zbog primljene neodgovarajuće doze ovog lijeka mogu biti vrlo opasni: u slučaju premale doze može doći do tromboembolije, a ako osoba primi preveliku dozu, može doći do iskrvarenja (Brazeau i Brazeau, 2009).

Uz ova dva opisana slučaja, postoji još cijeli niz dobro proučenih farmakogenetičkih primjera, ali postoji i mnogo enzima čije su farmakogenetičke karakteristike puno složenije ili su još uvijek nedovoljno istražene (Kraft i sur., 2007; Brazeau i Brazeau, 2009). Jedan takav primjer je serotoninški transporter (SERT), integralni membranski protein čija je uloga ponovno unošenje neurotransmitera serotonina iz sinaptičkih pukotina u presinaptičke neurone. SERT je cilj djelovanja mnogih antidepresiva. Neka istraživanja su pokazala da zbog polimorfizama u promotorskoj regiji gena za SERT može doći do slabijeg reagiranja na terapiju antidepresivima. Međutim postoje i radovi sa kontradiktornim rezultatima pa danas još nije moguće na temelju genetičke analize pacijenta odrediti optimalnu dozu antidepresiva (Kirchheiner i sur., 2005).

2. Tiopurin S-metiltransferaza (TPMT)

2.1. Funkcija u stanici

Tiopurini 6-merkaptopurin (6-MP), 6-tiogvanin (6-TG) i azatiopurin (AZA) su često korišteni lijekovi u liječenju akutne limfatične leukemije, upalne bolesti crijeva, reumatskog artritisa te služe za imunosupresiju nakon transplantacije organa (Relling i sur., 1999; Dubinsky, 2004; Evans, 2004). Tiopurin S-metiltransferaza je citoplazmatski enzim koji katalizira S-metilaciju tiopurinskih lijekova te ih na taj način inaktivira. Ovo je glavni način inaktivacije tiopurina u hematopoetskim stanicama. U stanici, 6-MP i AZA prelaze u tioinozin monofosfat (TIMP) i kasnije u tiogvanozin monofosfat (TGMP). TGMP prelazi u krajnji produkt tiogvanin nukleotid (TGN). TGN je citotoksični analog nukleotida koji se ugrađuje u DNA i RNA te inhibira njihovu sintezu. S-metilacijom 6-merkaptopurina (katalizirano tiopurin S-metiltransferazom) nastaje metilmerkaptopurin (meMP) – inaktivni oblik (Slika 1) (Brazeau i Brazeau, 2009). Zbog toga, pacijenti koji su deficiijentni za enzim TPMT, a prime standardnu dozu jednog od tiopurinskih lijekova imaju povećanu količinu opasnih tiogvanin nukleotida u stanicama krvi.



Slika 1: Shema inaktivacije tiopurinskih lijekova azatiopurina, 6-merkaptopurina i 6-tiogvanina do inaktivnih produkata 6-metilmerkaptopurina (6-meMPR), metil-tiozin monofosfata (meTIMP) i metil-tiogvanozin monofosfata (meTGMP) djelovanjem enzima tiopurin S-metiltransferaze (Izvor: Brazeau i Brazeau, 2009).

2.2. Farmakogenetika TPMT-a

U genu za TPMT postoje polimorfizmi koji uzrokuju varijabilnu aktivnost enzima u populaciji: oko 90% osoba nasljeđuje visoku aktivnost, 10% ima srednju aktivnost (heterozigoti), a 0,3% ima vrlo nisku aktivnost enzima ili aktivnosti uopće nema (imaju oba nefunkcionalna TPMT alela). Brojna istraživanja su pokazala da kod TPMT-deficijentnih pacijenata može doći do opasnog, ponekad i smrtonosnog trovanja krvi. Zanimljivo je da aktivnost TPMT-a ne utječe na hepatotoksičnost vjerojatno zato što u jetri postoje alternativni inaktivacijski enzimi koji nisu prisutni u hematopoetskim stanicama (npr. ksantin oksidaza). Pokazalo se da bi pacijenti s nefunkcionalnim TPMT-om trebali primati samo 5-10% standardne doze (u usporedbi sa pacijentima koji su homozigoti za divlji tip TPMT-a). Pacijenti koji su heterozigoti za TPMT mogu započeti sa primanjem standardne doze lijeka, koja se često kasnije mora smanjiti da se izbjegne toksičnost (Evans, 2004).

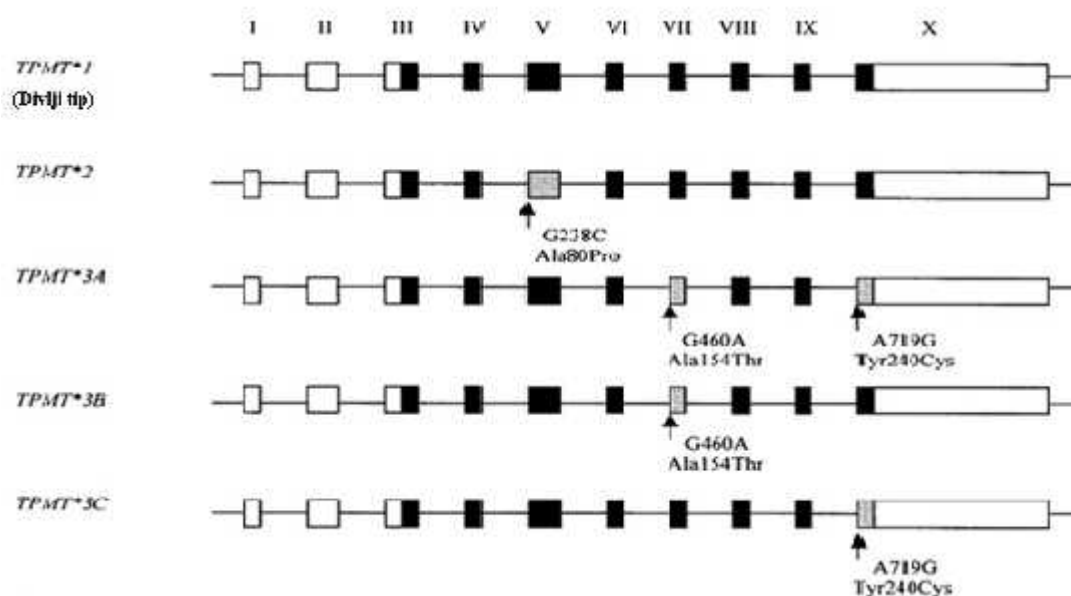
Do 2008. pronađeno je 29 varijanti polimorfnih alela za TPMT. Od tih 29, 4 alela su najviše proučavana jer imaju najveći utjecaj na smanjenje aktivnosti TPMT-a. To su aleli *TPMT*2*, *TPMT*3A*, *TPMT*3B* i *TPMT*3C* (Slika 2).

Prvi identificirani alel *TPMT*2* sadrži transverziju 238G→C što za posljedicu ima zamjenu aminokiseline prolin sa alaninom. Zbog ove zamjene se mijenja tercijarna struktura proteina i dolazi do smanjenja aktivnosti enzima.

Sljedeći izolirani alel *TPMT*3A* sadrži dva tranzicijska polimorfizma: 460G→A i 719A→G pa dolazi do zamjene dviju aminokiselina. Ovaj alel se najčešće pojavljuje u populaciji bijelaca.

Aleli *TPMT*3B* i *TPMT*3C* imaju svaki po jedan tranzicijski polimorfizam: u *TPMT*3B* 460G→A, a u *TPMT*3C* 719A→G. *TPMT*3C* se najčešće pojavljuje u populacijama Azijata, Afrikanaca i Afroamerikanaca.

Ova 4 alela čine 95% nasljedne deficijencije za TPMT. Drugi aleli su primjećeni u puno manje slučajeva (primjerice neki samo kod jedne osobe; za njih se smatra da su točkaste mutacije, a ne pravi SNP-ovi zbog male frekvencije pojavljivanja u populaciji) (Evans, 2004).



Slika 2: TPMT alel divljeg tipa i 4 najčešće varijante polimorfnih alela *TPMT*2*, *TPMT*3A*, *TPMT*3B* i *TPMT*3C* (Izvor: Hon i sur., 1999.).

Genetički polimorfizam tiozin S-metiltransferaze je dobar primjer potencijalne važnosti farmakogenetičkih istraživanja na molekularnoj i biokemijskoj razini, kao i u kliničkim ispitivanjima. Zanimljivo je da se do danas ne zna prirodni supstrat ni uloga TPMT-a osim inaktivacije tiopurinskih lijekova, ali smatra se da nema ulogu u nekom esencijalnom metaboličkom putu.

3. Varfarin

Početak prošlog stoljeća na sjeveru SAD-a i u Kanadi pojavila se neobična bolest stoke. Primjećeno je da se bolesna stoka hranila sijenom koje je sadržavalo biljku kokotac (*Melilotus officinalis*). Iz tada nepoznatih razloga stoka je ugibala od iskrvarenja. Godinama kasnije iz biljke je izoliran spoj 3-(α -acetonilbenzil)-4-hidroksikumarin (kasnije nazvan varfarin) koji je bio odgovoran za iskrvarenja. Danas poznati lijek, varfarin je u početku služio kao rodenticid. 1954. godine odobreno je korištenje varfarina u medicinske svrhe i počinje se primjenjivati kao antikoagulans (Pirmohamed, 2006).

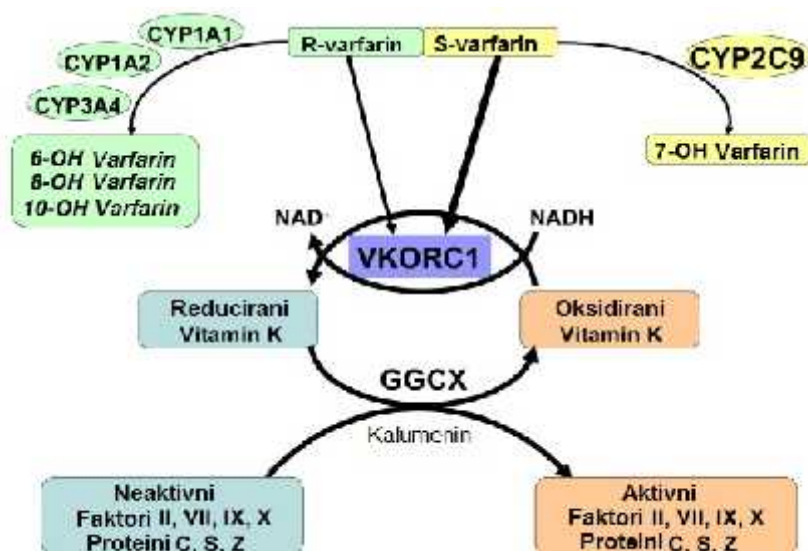
Varfarin je danas najviše korišteni oralni antikoagulans u svijetu, a smatra se da će tu ulogu zadržati i u skoroj budućnosti. U Velikoj Britaniji 1% stanovništva koristi ovaj lijek, od toga u populaciji ljudi iznad 80 godina taj postotak je čak 8%. Koristi se za liječenje srčanog udara, moždanog udara, venske tromboze i atrijske fibrilacije (Pirmohamed, 2006).

Klinički tretman varfarinom je vrlo zahtjevan zbog izrazito varijabilnog odgovora kod pacijenata i uskog terapijskog raspona odnosno koncentracije lijeka u krvi pri kojoj je lijek najučinkovitiji uz najmanje nuspojava (Scott i sur., 2008).

3.1. Mehanizam djelovanja

Varfarin je vrlo efikasni antagonist vitamin K epoksid reduktaza kompleksa (podjedinice VKORC1) enzima koji regenerira vitamin K iz vitamin K epoksida. Zbog toga djelovanjem varfarina dolazi do smanjenja koncentracije faktora zgrušavanja krvi (II., VII., IX. i X.) što dovodi do antikoagulacije (Slika 3) (Limdi i Veenstra, 2008).

Lijek se daje kao racemična mješavina R i S stereoizomera, koje metaboliziraju različiti enzimi skupine citokrom P450. Stereoizomer S je jači inhibitor VKORC1 i on čini 60-70% antikoagulacijskog odgovora. Najvećim dijelom ga metabolizira samo jedan enzim: CYP2C9. Stereoizomer R je nešto slabiji inhibitor kompleksa, a metaboliziraju ga većim dijelom CYP3A4 te manjim dijelom CYP 1A1, 1A2, 2C8, 2C9, 2C18 i 2C19 (Brazeau i Brazeau, 2009). Znanstvenicima je za istraživanje farmakogenetičkih osobina varfarina zbog toga najvažniji gen za CYP2C9.



Slika 3: Mehanizam djelovanja varfarina. Smjesa R i S-stereoizomera inhibira vitamin K epoksid kompleks (VKORC1). Rezultat toga je smanjena količina faktora grušanja II., VII., IX. i X. i antikoagulacija (Izvor: Limdi i Veenstra, 2008.).

3.2. Farmakogenetika varfarina

3.2.1. Farmakogenetika CYP2C9

U genu za CYP2C9 postoje mnogobrojni polimorfizmi i do danas je otkriveno više od 50 varijanti enzima CYP2C9 u ljudskoj populaciji. Varijante CYP2C9*2 i CYP2C9*3 su najčešće i najviše proučavane. Pacijenti koji imaju ove varijante enzima metaboliziraju varfarin sporije, pa je kod njih potrebno smanjiti standardnu dozu lijeka da ne bi došlo do iskrvarenja.

U različitim etničkim skupinama učestalost pojavljivanja varijanti CYP2C9*2 i CYP2C9*3 varira. Kod bijelaca učestalost za CYP2C9*2 je 8% do 20%, a za CYP2C9*3 je 6% do 10%. U Azijskoj populaciji gotovo ih i nema, a u populaciji Afroamerikanaca učestalost varira od 1% do 4% (Brazeau i Brazeau, 2009). Ova činjenica uvelike otežava potencijalnu mogućnost predviđanja optimalne doze lijeka varfarina na temelju genske strukture pojedinca.

3.2.2. Farmakogenetika VKORC1

Osim enzima CYP2C9 na farmakogenetiku varfarina utječe i vitamin K epoksid reduktaza kompleks (VKORC1) sa svojim različitim varijantama polimorfnih alela. Ovo je farmakogenetički primjer polimorfizama koji se nalaze u cilju djelovanja lijeka. Sve varijante

VKORC1 u ljudskoj populaciji se mogu podijeliti u 4 haplotipa (segmenti kromosoma u kojima je DNA sekvenca uglavnom ista u ljudskoj populaciji): VKORC1*1, *2, *3 i *4.

VKORC1*1 je vjerojatno ancestralni haplotip i uzima se kao referenca. Smatra se da je za haplotip VKORC1*2 potrebna manja doza lijeka. Ovaj haplotip je svojstven populacijama bijelaca i Azijata, a rijetko se viđa u populaciji Afroamerikanca. Naprotiv, haplotipovi VKORC1*3 i VKORC1*4 trebaju veću dozu varfarina da bi učinak bio optimalan. VKORC1*3 je čest u populaciji Afrikanaca, a prisutan je i u bijelaca (Brazeau i Brazeau, 2009).

Prisutnost i drugog enzima sa različitim varijantama polimorfnih alela dodatno komplicira kliničko predviđanje odgovarajuće doze lijeka varfarina. Unatoč tome, znanstvenici su izradili algoritme koji na temelju farmakogenetičkih podataka omogućuju izračunavanje optimalne doze lijeka uzimajući u obzir dob, spol, površinu tijela, primjenu drugih lijekova, druge bolesti i kliničke indikacije pacijenta, kao i prisutnost polimorfnih varijanti enzima CYP2C9 i VKORC1 (Božina, 2010).

4. Serotoninski transporter

Raspoloženje, svijest, motoričke funkcije, cirkadijani i neuroendokrini sustav, svi su pod kontrolom serotonina koji se sintetizira u jezgrama rafe na području moždanog debla. Serotonin ili 5-hidroksitriptamin (5HT) je neurotransmitor koji oslobađanjem iz neurona i vezanjem na brojne receptore drugih neurona omogućuje kompleksnu neuralnu komunikaciju. Međutim, ponovno unošenje neurotransmitora serotonina iz sinaptičkih pukotina u presinaptičke neurone uloga je samo jednog visoko-specifičnog serotoninskog transportera (SERT ili 5HTT).

SERT je cilj djelovanja serotonergičnih antidepresiva, među kojima su i selektivni inhibitori ponovnog unošenja serotonina („selective serotonin reuptake inhibitors“ – SSRI). Lijekovi kao npr. fuvoksamin, paroksetin, citalopram i sertralin, iz skupine SSRI antidepresiva, vežu se na serotoninski receptor i djelomično prekrivaju mjesto za vezanje serotonina, na taj način inhibirajući njegov ponovni ulazak u stanicu. SSRI antidepresivi koriste se za liječenje depresije, anksioznosti, a posebno su efikasni u liječenju opsesivno-kompulzivnog poremećaja (Lesch i Gutknecht, 2005).

Ljudski gen za serotoninski transporter (SLC6A4) sadrži nekoliko polimorfizama koji utječu na njegovu ekspresiju i funkciju. Najbolje istraženi polimorfizam je ponavljajući element od 20-23 pb koji se nalazi uzvodno od mjesta početka transkripcije („5HTT gene-linked polymorphic region“, 5HTTLPR). Aleli koji su nastali kao posljedica ovog polimorfizma se najčešće dijele u dvije skupine: S („short“ – kraći alel – 14 ponavljajućih elemenata) i L („long“ – dulji alel – 16 ponavljajućih elemenata (Murphy et al., 2004).

Istraživanja su pokazala da postoji veza između 5HTTLPR polimorfizama u serotoninskom transporteru i učinka SSRI antidepresiva na pacijente. Primjećeno je da osobe sa LL i SL genotipom bolje reagiraju na terapiju lijekovima fluvoksaminom, fluoksetinom, paroksetinom i citalopramom u odnosu na osobe SS genotipa. Međutim, moglo bi se pokazati da ovi rezultati vrijede samo za Europsku populaciju. Istraživanje provedeno na populaciji Korejskih i Japanskih pacijenata pokazalo je kontradiktorne rezultate: u ovom slučaju na navedene lijekove bolje su reagirali pacijenti sa SS genotipom, dok je istraživanje provedeno na Kineskim pacijentima pokazalo iste rezultate kao i istraživanja na populaciji Europljana: bolje su reagirali LL pacijenti (Lesch i Gutknecht, 2005). Zaključak je da etnička pripadnost ne može biti uzrok različitog reagiranja na lijekove.

Kontradiktorne rezultate pokazalo je i istraživanje koje su proveli Kraft i sur. iz 2007. Oni su proveli istraživanje na uzorku od 1914 ljudi i nisu pronašli povezanost između različitih genotipova 5HTTLPR polimorfizama i reagiranja na SSRI antidepressive.

Iz ovih primjera vidljivo je da farmakogenetička svojstva serotoninskog transportera nisu još uvijek sasvim jasna i potrebna su daljnja istraživanja prije potencijalne kliničke primjene.

5. Zaključak

Liječnici su već dugo vremena svjesni da pacijenti različito reagiraju na neke lijekove. Uz mnoge druge faktore, kao što su dob, spol, stil života, napredovanje bolesti ili interakcija s drugim lijekovima, u reagiranju na lijekove sudjeluju i geni koje smo naslijedili. Farmakogenetika, grana znanosti koja povezuje nasljednu komponentu i odgovor na lijek, postoji već više od 50 godina (Meyer, 2004).

U ovom radu su opisana tri primjera primjene farmakogenetike u doziranju lijekova. Dva opisana primjera (tiopurinski lijekovi i varfarin) su među malobrojnim 'uspješnim' farmakogenetičkim primjerima – moguće je preciznije doziranje lijeka na temelju genotipa: Uprava za hranu i lijekove (FDA) čak je preporučila doziranje na temelju genotipa, tj. genskih varijacija pacijenata za neke lijekove, a među njima i tiopurinske kemoterapijske lijekove i antikoagulans varfarin. Farmakonegetičke karakteristike serotoninskog transportera za sada još nisu dovoljno istražene i zbog postojanja kontradiktornih rezultata trenutno nije moguće na temelju genotipa dozirati lijekove.

Interes za farmakogenetiku raste, sve se više istražuje i u zadnjih 10ak godina znatno se povećao broj objavljenih radova na ovom području. Unatoč tome do danas nema puno farmakogenetičkih primjera koji su u potpunosti istraženi i spremni za kliničku upotrebu.

Iako ideja individualiziranog pristupa liječenju postoji već jako dugo, a potencijal farmakogenetike je velik, potrebna su daljnja istraživanja da bi se taj potencijal u potpunosti iskoristio.

6. Literatura

- Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Molecular Biology of the Cell, 5th ed. New York: Garland Science, 2008.
- Božina N. The pharmacogenetics of warfarin in clinical practice. *Biochemia Medica* 2010; 20(1): 33-44.
- Brazeau DA, Brazeau GA. Role of genomics revolution in pharmaceuticals. *LabMedicine* 2009; 40(5): 261-266.
- Dubinsky MC. Azathioprine, 6-mercaptopurine in inflammatory bowel disease: pharmacology, efficacy and safety. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2004; 2(9): 731–743.
- Evans WE. Pharmacogenetics of thiopurine S-methyltransferase and thiopurine therapy. *Therapeutic Drug Monitoring* 2004; 26(2): 186-91.
- Hall IP, Pirmohamed M. Pharmacogenetics. New York: Taylor & Francis Group, 2006.
- Hon YY, Fessing MY, Pui C-H, Relling MV, Krynetski EY, Evans WE. Polymorphism of the thiopurine S-methyltransferase gene in African-Americans. *Humane Molecular Genetics* 1999; 8(2): 371-376.
- Kirchheiner J, Uwe F, Jurgen B. Pharmacogenetics-based therapeutic recommendations - ready for clinical practice? *Nature Reviews Drug Discovery* 2005; 4(8): 639-647.
- Kraft JB, Peters EJ, Slager SL, Jenkins GD, Reinalda MS, McGrath PJ, Hamilton SP. Analysis of association between the serotonin transporter and antidepressant. Response in a large clinical sample. *Biological Psychiatry* 2007; 61(6): 734-742.
- Lesch KP, Gutknecht L. Pharmacogenetics of the serotonin transporter. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2005; 29(6): 1062– 1073.
- Limdi NA, Veenstra DL. Warfarin pharmacogenetics. *Pharmacotherapy* 2008; 28(9):1084–1097.
- Meyer, UA. Pharmacogenetics – five decades of therapeutic lessons from genetic diversity. *Nature Reviews Genetics* 2004; 5(9), 669-676.
- Murphy, DL, Lerner A, Rudnick G, Lesch K-P. Serotonin transporter: Gene, genetic disorders and pharmacogenetics. *Molecular Interventions* 2004; 4(2): 109-123.
- Pirmohamed M. Warfarin: almost 60 years old and still causing problems. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2006; 62(5): 509–511.

- Relling MV, Hancock ML, Boyett JM, Pui C-H, Evans WE. Prognostic importance of 6-mercaptopurine dose intensity in acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1999; 93(9): 2817-2823.
- Scott SA, Edelmann L, Kornreich R, Desnick RJ. Warfarin pharmacogenetics: CYP2C9 and VKORC1 genotypes predict different sensitivity and resistance frequencies in the Ashkenazi and Sephardi Jewish populations. *The American Journal of Human Genetics* 2008; 82: 495-500.

7. Sažetak

Farmakogenetika je grana znanosti koja proučava povezanost genotipa sa različitom reakcijom na terapiju nekim lijekovima. Potencijal farmakogenetike je velik jer će dobiveni rezultati istraživanja omogućiti i olakšati individualizirano liječenje.

Tiopurin S-metiltransferaza (TPMT) je enzim koji inaktivira tiopurinske lijekove te sprječava njihov prelazak u toksične produkte. U genu za TPMT postoje polimorfizmi koji uzrokuju varijabilnu aktivnost enzima. Kod pacijenata koji su deficitarni za TPMT može doći do trovanja krvi i kod njih se doza tiopurinskih lijekova mora smanjiti. Četiri varijante polimorfnih alela za TPMT su najviše proučavane jer imaju najveći utjecaj na smanjenje aktivnosti TPMT-a: *TPMT*2*, *TPMT*3A*, *TPMT*3B* i *TPMT*3C* te čine 95% nasljedne deficijencije za enzim TPMT.

Varfarin je oralni antikoagulans koji u stanici djeluje kao inhibitor vitamin K epoksid reduktaza kompleksa (podjedinice VKORC1). Varijabilni farmakogenetički odgovor ovisi o polimorfizmima dva enzima: CYP2C9 (enzim koji metabolizira lijek) i VKORC1. Najčešći varijantni aleli za CYP2C9 su *CYP2C9*2* i *CYP2C9*3*. Osoba koja ima te alele za najbolji učinak mora primiti manju dozu lijeka. Varijante kompleksa VKORC1 se mogu podijeliti u 4 haplotipa: VKORC1*1, *2, *3 i *4. VKORC1*1 se uzima kao referenca, za haplotip VKORC1*2 potrebna je manja doza lijeka, a haplotipovi VKORC1*3 i VKORC1*4 trebaju veću dozu varfarina

Serotoninski transporter (SERT) omogućuje ponovni ulazak serotonina u neurone. Gen za SERT sadrži polimorfizme koji utječu na njegovu ekspresiju i funkciju. SERT je cilj djelovanja nekih antidepresiva. Dosadašnja istraživanja su pokazala da zbog polimorfizama u promotorskoj regiji gena za SERT može doći do slabijeg reagiranja na terapiju antidepresivima, ali zbog postojanja kontradiktornih rezultata trenutno nije moguće na temelju genotipa odrediti optimalnu dozu lijeka.

8. Summary

Pharmacogenetics is a branch of science that studies the association of genotype with individual response to drug therapy. The potential of pharmacogenetics is great because further research will enable and facilitate individualized treatment of some diseases.

Tiopurin S-methyltransferase (TPMT) is an enzyme that inactivates thiopurine drugs and prevents their transformation to toxic products. The *TPMT* gene exhibits genetic polymorphisms that cause variable enzyme activity. TPMT deficient patients are at high risk of hematologic toxicity and should be treated with reduced dose of thiopurine drugs. Four polymorphic variant TPMT alleles have been most studied because they have the greatest impact on reducing activity of TPMT: *TPMT**2, *TPMT**3A, *TPMT**3B and *TPMT**3C.

Warfarin, an anticoagulant, acts as an antagonist of vitamin K epoxide reductase complex (VKORC1 subunit). Polymorphisms in *CYP2C9* (metabolizes Warfarin) and *VKORC1* cause variable patient response. The most common variant alleles for *CYP2C9* are *CYP2C9**2 and *CYP2C9**3. Patients with these alleles require a lower dose of drug. *VKORC1* variants can be divided into four haplotypes: *VKORC1* *1, *2, *3 and *4. *VKORC1**1 is considered the reference, while patients with the *VKORC1**2 require lower and patients with *VKORC1**3 and *VKORC1**4 higher warfarin doses.

Serotonin transporter (SERT) is the transporter protein in charge of serotonin reuptake. *SERT* gene polymorphisms affect its expression and function. SERT is the target of some antidepressants. Some studies have shown that polymorphisms in the *SERT* gene promoter region cause poor response to antidepressants, but because of some conflicting results it is not possible yet to determine the optimal antidepressant dose based on genotype.