

Лекция 1

Введение в основы фармакогенетики.

История развития фармакогенетики.

Цель занятия: Ознакомление студентов с дисциплиной основы фармакогенетики, историей развития фармакогенетики.

Фармакогенетика – это наука, изучающая роль генетических факторов в формировании Фармакологического ответа организма человека на лекарственные средства (Kolow, 1959). Генетические факторы определяют 50% неблагоприятных ответов человека на лекарства, которые регистрируют клиницисты. Фармакология — медико-биологическая наука о лекарственных веществах и их действии на организм; в более широком смысле — наука о физиологически активных веществах. Генетика - наука о генах, наследственности и изменчивости организмов.

Фармакогенетика – область медицинской науки, изучающая влияние наследственности на эффекты принимаемых лекарственных средств (ЛС) в организме человека, то есть роль генетических факторов в развитии фармакологического ответа.

История развития фармакогенетики

История фармакогенетики как самостоятельной науки тесно связана с развитием генетики и геномики человека, общей и клинической фармакологии. В ее становлении можно выделить несколько условных этапов:

I этап – Предпосылки возникновения фармакогенетики (1880–1930-е годы).

II этап – Накопление фармакогенетических феноменов (1920-е – начало 1960-х годов) и становление фармакогенетики как фундаментальной науки (начало 1960-х – 1990-е годы).

III этап – Становление фармакогенетики как прикладной клинической науки, появление фармакогеномики (начало 2000-х годов) как нового шага в фармакогенетических исследованиях с использованием геномных методов.

Первые предпосылки возникновения современной фармакогенетики (I этап) относятся к 1900-м годам и связаны с именами L. Guenot, A. Garrod (автор концепции химической индивидуальности) и W. Bateson, которые высказали предположение о роли наследственности в процессах химических превращений в организме.

II этап – Изучение концепции «химической индивидуальности» А. Garrod продолжалось в двух направлениях. Первое – исследование индивидуальных особенностей в виде неспособности некоторых индивидуумов различать вкусы и запахи. Второе, значение которого не сразу было признано, являло собой несколько примеров развития нежелательных

реакции (НР) на фоне генетически обусловленных изменений ферментативной активности.

Появления фармакогенетики как науки наиболее тесно связано с именем W. Kalow, который впервые установил связь между НР ЛС и генетическим дефектом фермента, ответственного за его метаболизм.

III этап, начиная с 2000-х годов в мировой науке появился термин «фармакогеномика», в США была создана исследовательская сеть по фармакогеномике (Pharmacogenomic Research Network).

По мнению W. Kalow, именно совершенствование технических возможностей обуславливало активное внедрение фармакогеномики, так как после полной расшифровки ДНК (т.е. завершения проекта «Геном человека») стало возможным исследовать геном, а не единичный ген [13], что также было актуально для внедрения фармакогенетических исследований и тестов. Индивидуальность ответа каждого пациента на назначаемую терапию волнует умы ученых и врачей-клиницистов уже очень давно. Сегодня очевидно, что чувствительность пациентов к ЛС не описывается нормальным распределением и зависит от генетических и внешнесредовых факторов, при этом приобретенные свойства модифицируют генетически зависимые механизмы.

Контрольные вопросы:

1. Фармакогенетика: цели и задачи.
2. Фармакология. Генетика.
3. Этапы развития фармакогенетики.
4. Методы фармакогенетики.
5. Значение фармакогенетики.

Литература:

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика. Москва, Медицина, 1997.
2. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. М., Реафарма. 2004
3. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике. М. - МИА. 2004
4. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика. Геотар-Медиа. 2007.

Лекция 2

Фармакогенетические исследования. Процессы превращения лекарственных средств в организме. Фазы биотрансформации лекарственных средств. Генетические факторы, влияющие на фармакокинетику лекарственных средств.

Цель занятия: Ознакомление студентов с процессами превращения лекарственных средств в организме и фазами биотрансформаций лекарственных средств.

Попадая в системный кровоток, ЛС начинает распределяться по различным органам и тканям организма. Большинство лекарств распределяются по организму неравномерно. Характер распределения

определяется многими условиями: растворимостью, комплексообразованием с белками плазмы крови, интенсивностью кровотока в отдельных органах и т.д. С учетом этого наибольшие концентрации лекарственного вещества в первые минуты после абсорбции создаются в органах, имеющих наиболее активное кровоснабжение, таких как сердце, печень, почки. Медленнее препараты проникают в мышцы, кожу, жировую ткань.

С учетом этого наибольшие концентрации лекарственного вещества в первые минуты после абсорбции создаются в органах, имеющих наиболее активное кровоснабжение, таких как сердце, печень, почки. Медленнее препараты проникают в мышцы, кожу, жировую ткань. Попадая в системный кровоток, ЛС присутствуют там в двух фракциях – свободной и связанной. Лекарства способны взаимодействовать и формировать комплексы с альбуминами, в меньшей степени – с кислыми альфа1-гликопротеинами, липопротеинами, гамма-глобулинами и форменными элементами крови (эритроцитами и тромбоцитами).

Выведение (элиминация) ЛС – это сложный процесс удаления лекарства из организма, включающий в себя его нейтрализацию (*биотрансформацию* или метаболизм) и собственно экскрецию. При характеристике элиминации различают пресистемную элиминацию и системную элиминацию. *Пресистемный метаболизм*, или эффект первичного прохождения, – это биотрансформация лекарственного вещества при первичном прохождении в печени после его всасывания. *Системная элиминация* – удаление ксенобиотика после его попадания в системный кровоток [Чекман с соавт., 2013].

По предложению Уильямса *биотрансформацию* рассматривают как *двухфазовый процесс*.

В первую фазу относят реакции окисления, восстановления, гидролиза.

Ко второй фазе относят вторичные эффекты, представляющие собой реакции конъюгации с некоторыми эндогенными соединениями, в том числе глюкуроновой кислотой, серной кислотой, уксусной кислотой, аминокислотами, реакции метилирования.

Процессы превращения лекарственных средств в организме: I фаза биотрансформации.

Основными и наиболее часто встречающимися процессами являются реакции окисления реакции гидролиза.

II фаза биотрансформации происходит конъюгация ксенобиотиков и метаболитов.

Во второй фазе биотрансформации происходят реакции конъюгации:

конъюгация с глюкуроновой кислотой, конъюгация с уксусной кислотой, конъюгация с аминокислотами и реакции метилирования.

Контрольные вопросы:

1. Биотрансформация ЛС в организме.
2. I фаза биотрансформации.
3. II фаза биотрансформации.

4. Генетические факторы, влияющие на фармакокинетику лекарственных средств.
5. Фармакогенетические исследования.

Литература:

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика. Москва, Медицина, 1997.
2. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. М., Реафарма. 2004
3. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике. М. - МИА. 2004
4. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика. Геотар-Медиа. 2007.

Лекция 3

Изменение состояния определенных функций организма в ответ на воздействие лекарственных средств. Гормоны и нейромедиаторы

Цель занятия: Изучение изменения состояния определенных функций организма в ответ на воздействие лекарственных средств.

Лекарственные средства, связываясь с клетками органов и тканей, модифицирует функции молекул-мишеней: рецепторов, эффекторов, ферментов, вторичных переносчиков, что в конечном итоге и приводит к усилению, ослаблению или стабилизации реакций организма. Химическая природа молекул-мишеней сложна и неоднородна; в большинстве своем это белковые молекулы, в их состав могут входить также нуклеиновые кислоты, ионы, липиды, нуклеотиды, гликозиды, цереброзиды. Они характеризуются определенным пространственным расположением различных функциональных групп.

К молекулам-мишеням относят большое количество специфических рецепторов гормонов, нейромедиаторов и нейромодуляторов.

Гормоны и нейромедиаторы взаимодействуют с четырьмя основными типами рецепторов, три из которых входят в состав цитоплазматической мембраны, а к четвертому типу рецепторов относят растворимые внутриклеточные рецепторы (например, для стероидных и тиреоидных гормонов).

Количественная характеристика реакции на однократное воздействие лекарственных средств определяется двумя параметрами: соотношением числа занятых ЛС рецепторов к их общему количеству и временем диссоциации комплекса ЛС со специфическим рецептором. Силу фармакологического ответа можно прогнозировать по кинетическому уравнению Михаэлиса-Ментен, согласно которому эффект пропорционален количеству рецепторов, взаимодействующих с ЛС, и характеру протекающих конформационных изменений. Характер и сила взаимодействия ЛС и молекулы-мишени проявляется фармакологическим ответом, который наиболее часто обусловлен прямым действием препарата, реже — изменением функциональных характеристик сопряженной системы и только в единичных случаях может быть рефлекторным.

Основное действие ЛС – эффект лекарственного вещества, используемый в лечебных целях у данного пациента. Другие фармакологические эффекты рассматриваемого ЛС *второстепенные*. В тех случаях, когда они вызывают функциональное нарушение, их рассматривают как *побочные действия*.

Контрольные вопросы:

1. Фармакодинамика.
2. Фармакологический ответ.
3. Основное действие ЛС.
4. Второстепенные и побочные действия ЛС.
5. Изменение состояния определенных функций организма в ответ на воздействие лекарственных средств.
6. Гормоны и нейромедиаторы

Литература:

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика. Москва, Медицина, 1997.
2. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. М., Реафарма. 2004
3. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике. М. - МИА. 2004
4. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика. Геотар-Медиа. 2007.

Лекция 4

Применение терапевтического лекарственного мониторинга

Цель занятия: ознакомление с применением терапевтического лекарственного мониторинга.

Липофильные ЛС, обычно, хорошо всасываются, однако, проникнув в энтероциты они могут вновь «выбрасываться» в просвет кишечника гликопротеином-Р. Все же попав в энтероциты, а затем и в гепатоциты липофильные ЛС подвергаются биотрансформации до гидрофильных метаболитов, которые либо попадают в системный кровоток, либо активно секретируются в желчь транспортерами органических анионов и катионов.

Знание границ терапевтического диапазона и фармакокинетических параметров ЛС позволяют рассчитать режим его дозирования, обеспечивающий поддержание средней концентрации препарата в необходимых пределах. Например, нередко у пациента регистрируют значительное снижение клиренса (по сравнению с его средним значением в популяции) ЛС. Такому больному назначают пропорционально более низкую поддерживающую дозу препарата (для предотвращения развития побочных эффектов).

Материалом для терапевтического лекарственного мониторинга обычно служит цельная кровь или ее плазма. Если получение крови затруднено, то для определения несвязанной фракции препарата используют слюну. На результаты исследований, несомненно, влияет время получения материала, в том числе интервалы между точками забора. При анализе важно установить

взаимоотношение между эффектами препарата и его концентрацией в плазме крови. Уровень C_{min} некоторых препаратов измеряют по точкам в конце интервала дозирования (противоэпилептические средства), для антибиотиков определяют пиковые значения и время их нахождения в области, расположенной выше минимальной ингибирующей концентрации.

«Слепой» подбор препарата (с узким терапевтическим диапазоном) повышает вероятность возникновения нежелательных лекарственных реакций (в особенности у больных с нарушением функций печени и почек) и делает терапевтический лекарственный мониторинг незаменимой для подбора адекватного режима дозирования процедурой.

Правильное применение терапевтического лекарственного мониторинга представляет не просто механическое измерение концентрации ЛС. Терапевтический лекарственный мониторинг подразумевает проведение динамического наблюдения, начиная с введения первой дозы препарата, а также оценку результатов исследований (с учетом конкретного заболевания), индивидуальных особенностей и сопутствующей терапии. При интерпретации данных необходимо принимать во внимание соотношение времени забора образцов и дозы препарата, достижение равновесной концентрации и наблюдаемые на фоне лечения клинические эффекты. По результатам терапевтического лекарственного мониторинга проводят подбор дозы, позволяющей получить оптимальное соотношение эффективности и безопасности.

Контрольные вопросы:

1. Терапевтический лекарственный мониторинг.
2. Применение терапевтического лекарственного мониторинга.

Литература:

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика. Москва, Медицина, 1997.
2. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинко-фармакологические аспекты. М., Реафарма. 2004
3. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике. М. - МИА. 2004
4. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика. Геотар-Медиа. 2007.

Лекция 5

Роль полиморфных вариантов генов, кодирующих транспортеры лекарственных средств, в фармакологическом ответе.

Цель занятия: ознакомление с ролью полиморфных вариантов генов, кодирующих транспортеры лекарственных средств, в фармакологическом ответе.

Гликопротеин-Р. Гликопротеин-Р, являющийся продуктом гена MDR1, представляет собой АТФ-зависимый насос, локализованный на цитоплазматических мембранах различных клеток и осуществляющий выброс во внеклеточное пространство различных лекарственных средств.

Ген, кодирующий гликопротеин-Р (MDR1) обладает полиморфизмом. В настоящее время активно изучается клиническое значение 4 аллельных вариантов, представляющих собой однонуклеотидные замены (single nucleotide polymorphism). Два из них (G2677T и G2677A в 21 экзоне) являются структурными полиморфизмами т.е. приводят к изменениям в аминокислотной последовательности. Полиморфизмы C1236T (в 12 экзоне) и C3435T (в 26 экзоне) локализованы в промоторной области гена MDR1 и приводят к изменению его экспрессии.

Транспортеры органических анионов и катионов. Транспортеры органических анионов и катионов представляют собой трансмембранные белки, ответственные за перенос через мембрану эндогенных веществ и ксенобиотиков различной химической структуры, в том числе ЛС и их метаболитов, общее свойство которых гидрофильность.

Транспортеры органических анионов формируют суперсемейство Na^+ -независимых транспортных систем, осуществляющих транспорт через мембрану ряда ЛС и их метаболитов. Они подразделяются на два семейства: *органических переносчиков анионов (OAT)* и *органических анион-транспортирующих полипептидов – (OATP)*. Суперсемейство *транспортеров органических катионов* представлено одним семейством – *органических переносчиков катионов (OCT)*. OAT, OATP, OCT обнаруживают в печени, почках, головном мозге и кишечнике, что позволяет им играть важную роль во всасывании, распределении и, самое главное – в выведении ЛС. К субстратам транспортеров органических анионов и катионов относят ряд широко применяемых ЛС, включая β -лактамы антибиотики, диуретики, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), противовирусные и противоопухолевые средства, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы.

Контрольные вопросы:

1. Гликопротеин-Р.
2. Транспортеры органических анионов.
3. Органические переносчики анионов (OAT) и органических анион-транспортирующих полипептидов – (OATP).
4. Органические переносчики катионов (OCT).
5. Полиморфизм гена MDR1, кодирующего гликопротеин-Р.
6. 4 аллельные варианты гена MDR1.

Литература:

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика. Москва, Медицина, 1997.
2. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинко-фармакологические аспекты. М., Реафарма. 2004
3. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике. М. - МИА. 2004
4. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика. Геотар-Медиа. 2007.

Лекция 6

Семейство цитохромов P450.

Физиологическая функция бутирилхолинэстеразы

Цель занятия: ознакомление с семейством цитохромов P450.

Семейство цитохромов P450. Цитохром P-450, в литературе часто обозначаемый CYP, представляет группу ферментов, осуществляющих не только метаболизм ЛС и других ксенобиотиков, но и участвующих в синтезе глюкокортикоидных гормонов, желчных кислот, простаноидов (тромбоксана A₂, простациклина I₂), холестерина. Филогенетические исследования показали, что цитохромы P-450 появились в живых организмах около 3,5 млрд лет назад. Цитохром P-450 является гемопротеином (содержит гем). Название цитохрома P-450 связано с особыми свойствами этого гемопротеина. В восстановленной форме цитохром P-450 связывает монооксид углерода с образованием комплекса с максимальным поглощением света при длине волны 450 нм. Это свойство объясняют тем, что в геме цитохрома P-450 железо связано не только с атомами азота четырех лигандов (при этом образуя порфириновое кольцо).

Дигидропиримидин дегидрогеназа (ДПДГ). Физиологическая функция фермента ДПДГ – восстановление урацила и тимидина. Это первая реакция трехэтапного метаболизма этих соединений до β-аланина. Кроме того, ДПДГ является основным ферментом, который метаболизирует фторурацил. Он широко применяется в составе комбинированной химиотерапии рака молочной железы, яичников, пищевода, желудка, толстой и прямой кишки, печени, шейки матки, вульвы, мочевого пузыря, предстательной железы, опухолях головы, шеи, слюнных желез, надпочечников, поджелудочной железы.

Бутирилхолинэстераза. Физиологическая функция бутирилхолинэстеразы – гидролиз ацетилхолина. Кроме того, бутирилхолинэстераза катализирует реакцию гидролиза деполаризующего миорелаксанта суksamетония. Суksamетония йодид широко применяется в анестезиологии. С начала 50-х годов появились сообщения о повышенной чувствительности к суksamетонию, которая обусловлена сниженной активностью бутирилхолинэстеразы. Бутирилхолинэстеразу со сниженной активностью в литературе часто называют атипичной псевдохоллинэстеразой. Еще в 50-е годы XX в. были описаны случаи продолжительной остановки дыхания (апноэ) при применении суksamетония: вместо 2-3 мин апноэ у лиц с парадоксальной реакцией продолжалось два часа и более.

Контрольные вопросы:

1. Семейство цитохромов P450.
2. Дигидропиримидин дегидрогеназа (ДПДГ).
3. Физиологическая функция бутирилхолинэстеразы

Литература:

1. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике. М. - МИА. 2004

2. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатьев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика. Геотар-Медиа. 2007.
3. Бочков Н.П. Клиническая генетика. Москва, Медицина, 1997. 5. Доклад научной группы ВОЗ № 524, 1975 г. «Фармакогенетика».
4. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. М., Реафарма. 2004

Лекция 7

Фармакогенетические исследования 2 фазы биотрансформации

Цель занятия: ознакомление с фармакогенетическими исследованиями 2 фазы биотрансформации.

Во II фазе биотрансформации лекарственных средств осуществляется конъюгация их или их метаболитов с эндогенными веществами с образованием гидрофильных конъюгатов.

УДФ-глюкуронилтрансфераза (UGT). Глюкуронирование является наиболее важной реакцией II фазы метаболизма лекарств. К лекарственному средству присоединяется УДФ за счет катализа с помощью ферментов УДФ–глюкуронилтрансфераз, включающих два семейства и более 20 изоферментов. Они катализируют большое число лекарств (морфин, хлорамфеникол, парацетамол и др.), их метаболитов, гормонов, пестицидов, канцерогенов. Физиологической функцией UGT является глюкуронирование эндогенных соединений (например, билирубина).

Глюкуронированию подвергаются лекарственные средства из следующих групп: фенолы (пропופол, парацетамол); спирты (хлорамфеникол, кодеин, оксазепам); алифатические амины (ламотриджин, амитриптилин); карбоновые кислоты (фенилбутазон и др.); карбоксильные кислоты (напроксен, кетопрофен).

N-ацетилтрансфераза. N-ацетилтрансфераза катализирует реакцию ацетилирования ряда ЛС, в том числе изониазида, сульфаниламидов, прокаинамида, гидралазина и др. Выделено два изофермента N-ацетилтрансферазы: N-ацетилтрансфераза 1 (NAT1) и N-ацетилтрансфераза 2 (NAT2). Изофермент NAT1 ацетирует небольшое количество ариламинов и не обладает генетическим полиморфизмом. Таким образом, основной фермент ацетилирования – изофермент NAT2. Ген NAT2 локализован в хромосоме 8p23, известно более 20 мутантных аллелей. В зависимости от активности фермента NAT2 все люди разделяются на «быстрых», «промежуточных» и «медленных» ацетиляторов.

Контрольные вопросы:

1. УДФ-глюкуронилтрансфераза (UGT).
2. Физиологическая функция UGT.
3. Реакция глюкуронирования II фазы метаболизма лекарственных средств.
4. N-ацетилтрансфераза и его изоферменты.

5. Какие лекарственные средства подвергаются глюкуронированию.

Литература:

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика. Москва, Медицина, 1997. 5. Доклад научной группы ВОЗ № 524, 1975 г. «Фармакогенетика».
2. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинко-фармакологические аспекты. М., Реафарма. 2004

Лекция 8

Генетические факторы, влияющие на фармакодинамику лекарственных средств

Цель занятия: ознакомление с ролью генетических факторов в фармакодинамике лекарственных средств.

Причиной изменения фармакодинамики ЛС могут быть мутации в генах генов, кодирующие белки, которые являются фармакологическими мишенями для ЛС (рецепторы, ферменты, ионные каналы и др.).

Примерами генетического полиморфизма фармакологических мишеней могут служить полиморфизм генов, кодирующих $\beta 1$ - и $\beta 2$ -адренорецепторы, $\beta 2$ -брадикининовые рецепторы, ионные каналы и полиморфизм генов, ответственных за синтез компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и ангиотензиногена. К этой же группе фармакогенетических феноменов относится развитие гемолиза при применении некоторых ЛС у лиц с недостаточностью глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы и так называемая злокачественная гипертермия при применении средств для наркоза и миорелаксантов.

Генетический полиморфизм $\beta 2$ -адренорецептора. Хорошо изучена мутация гена $\beta 2$ -адренорецептора, приводящая к аминокислотной замене в положении 16 аргинина на глицин в последовательности белка (p.Arg16Gly). У гомозигот по этой мутации в 5 раз, а у гетерозигот в 2 раза чаще отсутствует бронхолитический эффект короткодействующих агонистов $\beta 2$ -адренорецепторов (сальбутамол), что объясняется снижением плотности $\beta 2$ -адренорецепторов в бронхах при применении этих препаратов.

Генетический полиморфизм $\beta 1$ -адренорецептора. Полиморфизм гена, кодирующего $\beta 1$ -адренорецептор (ADRB1), способен влиять непосредственно на фармакодинамику β -адреноблокаторов. В настоящее время подобного рода исследования выполнены у пациентов с артериальной гипертензией и ХСН.

Контрольные вопросы:

1. Роль генетических факторов в фармакодинамике лекарственных средств.
2. Примеры генетического полиморфизма фармакологических мишеней.
3. Изменения фармакодинамики ЛС.

4. Генетический полиморфизм $\beta 2$ -адренорецептора.

5. Генетический полиморфизм $\beta 1$ -адренорецептора.

Литература:

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика. Москва, Медицина, 1997. 5. Доклад научной группы ВОЗ № 524, 1975 г. «Фармакогенетика».
2. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. М., Реафарма. 2004
3. Нанолекарства: концепции доставки лекарств в нанонауке / ред. Алф Лампрехт; пер. с англ. О. В. Таратиной; науч. ред. рус. изд. Н. Л. Клячко. Москва: Научный Мир, 2010. 230 с., [2] л. цв. ил.: ил.; 25. (Фундаментальные основы нанотехнологий: исследования и разработки / Моск. гос. ун-т им. М. В. Ломоносова, Науч.-образоват. центр по нанотехнологиям). Пер. изд.: Nanotherapeutics / edited by Alf Lamprecht. (Pan Stanford Publishing, 2009). Библиогр. в конце гл. Предм. указ.: с. 228-230. ISBN 978-5-91522-221-1 ((в пер.)), 1000.
4. Клиническая фармакология: учебник для студентов медицинских вузов / [Кукес В. Г. и др.]; под ред. акад. РАМН, проф. В.Г. Кукеса. Изд. 4-е, перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1052 с.: ил., портр., табл.; 21 см+ 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). Авт. указаны на 8-й с. Библиогр.: с. 1039 (16 назв.). Указ. лекарст. средств: с. 1040-1052. ISBN 978-5-9704-1182-7 ((в пер.)), 2000.

Лекция 9

Генетический полиморфизм ангиотензинпревращающего фермента и $\beta 2$ -брадикининовых рецепторов.

Цель занятия: ознакомление с генетическим полиморфизмом ангиотензинпревращающего фермента и $\beta 2$ -брадикининовых рецепторов.

Полиморфизм гена АПФ связан с наличием (вставка, insertion, I) или отсутствием (выпадение, deletion, D) 287-й пары нуклеотидных оснований. Он получил название I/D полиморфизма.

Наибольшая активность АПФ в плазме крови отмечается у лиц с DD-генотипом, наименьшая - у лиц с II-генотипом. Лица с ID-генотипом занимают промежуточное положение. Данные о влиянии I/D полиморфизма на антигипертензивное действие ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов противоречивы. Также противоречивы и данные о влиянии I/D полиморфизма на эффективность ингибиторов АПФ у больных с ХСН. Есть данные о том, что ингибиторы АПФ не оказывают положительного влияния на функцию почек (нефропротективный эффект) при недиабетических заболеваниях почек у больных с DD-генотипом, но эффективны у больных с II-генотипом и ID-генотипом.

Генетический полиморфизм $\beta 2$ -брадикининовых рецепторов. Сухой кашель является специфической нежелательной лекарственной реакцией ингибиторов АПФ, возникающий у 10% пациентов. Сухой кашель связан с накоплением брадикинина в слизистой оболочке трахеи и крупных бронхов, который, в свою очередь, способствует активации провоспалительных пептидов (субстанции Р, фосфолипазы С или А₂, простагландинов, нейропептида Y), а также местному высвобождению гистамина. Данная нежелательная лекарственная реакция чаще встречается у женщин, чем у

мужчин, и проходит через несколько дней после отмены ЛС (максимум через четыре недели).

Контрольные вопросы:

1. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента.
2. I/D полиморфизм.
3. Генетический полиморфизм β 2-брадикининовых рецепторов.

Литература:

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика. Москва, Медицина, 1997. 5. Доклад научной группы ВОЗ № 524, 1975 г. «Фармакогенетика».
2. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. М., Реафарма. 2004
3. Нанолечения: концепции доставки лекарств в нанонауке / ред. Алф Лампрехт; пер. с англ. О. В. Таратиной; науч. ред. рус. изд. Н. Л. Клячко. Москва: Научный Мир, 2010. 230 с., [2] л. цв. ил.: ил.; 25. (Фундаментальные основы нанотехнологий: исследования и разработки / Моск. гос. ун-т им. М. В. Ломоносова, Науч.-образоват. центр по нанотехнологиям). Пер. изд.: Nanotherapeutics / edited by Alf Lamprecht. (Pan Stanford Publishing, 2009). Библиогр. в конце гл. Предм. указ.: с. 228-230. ISBN 978-5-91522-221-1 ((в пер.)), 1000.
4. Клиническая фармакология: учебник для студентов медицинских вузов / [Кукес В. Г. и др.]; под ред. акад. РАМН, проф. В.Г. Кукеса. Изд. 4-е, перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1052 с.: ил., портр., табл.; 21 см+ 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). Авт. указаны на 8-й с. Библиогр.: с. 1039 (16 назв.). Указ. лекарств. средств: с. 1040-1052. ISBN 978-5-9704-1182-7 ((в пер.)), 2000.

Лекция 10

Генетический полиморфизм глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (Г-6-ФД) и рианодинного рецептора 1 типа.

Цель занятия: ознакомление с генетическим полиморфизмом глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (Г-6-ФД) и рианодинного рецептора 1 типа.

Причиной изменения фармакодинамики ЛС могут быть мутации генов ферментов, ответственных за защиту от окисления сульфгидрильных групп белков клеточных мембран под действием некоторых ЛС, в частности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД). При этом у носителей подобных мутаций из-за дефицита Г-6-ФД возникает гемолиз эритроцитов при применении ряда ЛС.

Для понимания этого явления необходимо представлять физиологическую роль Г-6-ФД. Этот фермент катализирует переход глюкозо-6-фосфата в фосfogлюконат, при этом коферментом этой реакции является НАДФ, который восстанавливается до НАДФН. НАДФН является важным донором электронов в реакции, где окисленный глутатион превращается в восстановленный под действием глутатионредуктазы. Образующийся восстановленный глутатион - активный антиоксидант, он защищает белки клеточных мембран от окисления.

В условиях недостаточности Г-6-ФД уменьшается образование НАДФН, и, следовательно, наблюдается дефицит восстановленного глутатиона. В

связи с этим при применении ЛС, обладающих окислительными свойствами, возможен гемолиз эритроцитов. Это происходит из-за отсутствия защиты от окисления сульфгидрильных групп белков их клеточных мембран. У лиц с недостаточностью Г-6-ФД гемолиз эритроцитов возникает не только при применении ЛС, но и при употреблении некоторых продуктов питания, в частности конских бобов (*Vicia faba*). По этой причине данное заболевание часто называют фавизмом.

Генетический полиморфизм рианодинового рецептора 1 типа. Злокачественная гипертермия представляет собой заболевание, возникающее при применении местных анестетиков, препаратов для ингаляционного наркоза, сукцинилхолина. Для злокачественной гипертермии характерен аутосомно-доминантный тип наследования. Симптоматика злокачественной гипертермии складывается из лихорадочного синдрома, сопровождающегося нарушениями ритма сердца, ОПН, а также некротическими изменениями в поперечно-полосатой мускулатуре.

Контрольные вопросы:

1. Мутации генов ферментов, приводящие к изменениям фармакодинамики ЛС.
2. Генетический полиморфизм глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (Г-6-ФД).
3. Физиологическая роль Г-6-ФД.
4. Генетический полиморфизм рианодинового рецептора 1 типа.

Литература:

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика. Москва, Медицина, 1997. 5. Доклад научной группы ВОЗ № 524, 1975 г. «Фармакогенетика».
2. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинко-фармакологические аспекты. М., Реафарма. 2004
3. Наноллекарства: концепции доставки лекарств в нанонауке / ред. Алф Лампрехт; пер. с англ. О. В. Таратиной; науч. ред. рус. изд. Н. Л. Клячко. Москва: Научный Мир, 2010. 230 с., [2] л. цв. ил.: ил.; 25. (Фундаментальные основы нанотехнологий: исследования и разработки / Моск. гос. ун-т им. М. В. Ломоносова, Науч.-образоват. центр по нанотехнологиям). Пер. изд.: Nanotherapeutics / edited by Alf Lamprecht. (Pan Stanford Publishing, 2009). Библиогр. в конце гл. Предм. указ.: с. 228-230. ISBN 978-5-91522-221-1 ((в пер.)), 1000.

Лекция 11

Изменение фармакологического ответа при наследственных заболеваниях

Цель занятия: ознакомление с изменением фармакологического ответа при наследственных заболеваниях.

Еще одной задачей клинической фармакогенетики стало изучение изменений фармакологического ответа при генетических (наследственных) заболеваниях. Характерными примерами подобных заболеваний являются порфирия, врожденные метгемоглобинемии.

Изменение фармакологического ответа при порфирии. Порфирия - наследственная патология обмена гема, в основе которой лежит повышение активности синтетазы δ -аминолевуленовой кислоты, что сопровождается избыточной продукцией δ -аминолевуленовой кислоты и порфобилиногена. Различают три формы порфирий, которые наследуется по аутосомно-доминантному типу. Клиническая картина обострения заболевания складывается из резких абдоминальных болей, полиневрита, психических нарушений, эпилептических припадков. Некоторые ЛС могут провоцировать обострение порфирии.

Механизм этого феномена связан с повышением активности синтетазы δ -аминолевуленовой кислоты под действием некоторых ЛС, таких, как барбитураты, сульфаниламиды, эстрогены, гризеофульвин. Поэтому фармакотерапия больных порфирией должна проводиться с особой осторожностью.

Контрольные вопросы:

1. Задачи клинической фармакогенетики.
2. Наследственные заболевания и фармакогенетика ЛС.
3. Изменение фармакологического ответа при порфирии.
4. Формы порфирий.
5. Механизм заболевания порфирией.

Литература:

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика. Москва, Медицина, 1997. 5. Доклад научной группы ВОЗ № 524, 1975 г. «Фармакогенетика».
2. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. М., Реафарма. 2004
3. Клиническая фармакология: учебник для студентов медицинских вузов / [Кукес В. Г. и др.]; под ред. акад. РАМН, проф. В.Г. Кукеса. Изд. 4-е, перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1052 с.: ил., портр., табл.; 21 см+ 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). Авт. указаны на 8-й с. Библиогр.: с. 1039 (16 назв.). Указ. лекарст. средств: с. 1040-1052. ISBN 978-5-9704-1182-7 ((впер.)), 2000.

Лекция 12

Фармакогенетический тест

Цель занятия: ознакомление с фармакогенетическим тестированием.

Фармакогенетическое тестирование – это процесс выявления конкретных полиморфизмов генов влияющих на фармакологический ответ.

Изучение изменений фармакологического ответа при генетических (наследственных) заболеваниях на примере заболеваний являются порфирия, врожденные метгемоглобинемии. Изменение фармакологического ответа при порфирии. Порфирия - наследственная патология обмена гема, в основе которой лежит повышение активности синтетазы δ -аминолевуленовой кислоты, что сопровождается избыточной продукцией δ -аминолевуленовой кислоты и порфобилиногена. Различают три формы порфирий, которые наследуется по аутосомно-доминантному типу. Клиническая картина обострения заболевания складывается из резких абдоминальных болей,

полиневрита, психических нарушений, эпилептических припадков. Некоторые ЛС могут провоцировать обострение порфирии.

Механизм этого феномена связан с повышением активности синтетазы δ-аминолевулиновой кислоты под действием некоторых ЛС, таких, как барбитураты, сульфаниламиды, эстрогены, гризеофульвин. Поэтому фармакотерапия больных порфирией должна проводиться с особой осторожностью.

В основе фармакогенетических тестов лежит полимеразная цепная реакция. При этом в качестве источника ДНК для ПЦР используются чаще всего кровь больного или соскоб буккального эпителия (соскоб со щеки). Сбор этого биологического материала у больного не требует предварительной подготовки. Результаты фармакогенетического теста представляют собой идентифицированные генотипы больного по тому или иному полиморфному маркеру. Как правило, врач – клинический фармаколог интерпретирует результаты фармакогенетического теста – формулирует рекомендации по выбору ЛС и его режима дозирования для конкретного пациента. Применение таких тестов позволяет заранее прогнозировать фармакологический ответ на ЛС и персонализировано подойти к выбору ЛС и его режима дозирования, а иногда и тактику ведения пациентов. Внедрение новых технологий тестирования, основанных на «микрочипах» (microarray-technology, ДНК-чипы), позволяет определять не отдельные полиморфизмы конкретных генов, а проводить тотальный скрининг сразу всех (или почти всех) аллельных вариантов в геноме человека, ассоциированных с изменением фармакологического ответа на то или иное ЛС, что, собственно, и является задачей фармакогеномики.

В связи с бурным развитием современных методов генетики уже сейчас становится возможным составление генетического паспорта пациента. С этих позиций фармакогеномика, рассматриваются как перспективные направления персонализированной медицины будущего.

В настоящее время этим требованиям удовлетворяет ограниченное количество фармакогенетических тестов, применение которых в клинической практике разрешено в большинстве стран мира и регламентировано в инструкциях и ТКФС (типовые клинико-фармакологические статьи). Однако некоторые коммерческие лаборатории предлагают и другие фармакогенетические тесты, но интерпретация их результатов пока не доказана.

Контрольные вопросы:

1. Фармакогенетический тест.
2. Внедрение новых технологий тестирования.
3. Применение фармакологических тестов.
4. Составление генетического паспорта пациента.

Литература:

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика. Москва, Медицина, 1997. 5. Доклад научной группы ВОЗ № 524, 1975 г. «Фармакогенетика».

2. Нанолечения: концепции доставки лекарств в нанонауке / ред. Алф Лампрехт; пер. с англ. О. В. Таратиной; науч. ред. рус. изд. Н. Л. Клячко. Москва: Научный Мир, 2010. 230 с., [2] л. цв. ил.: ил.; 25. (Фундаментальные основы нанотехнологий: исследования и разработки / Моск. гос. ун-т им. М. В. Ломоносова, Науч.-образоват. центр по нанотехнологиям). Пер. изд.: Nanotherapeutics / edited by Alf Lamprecht. (Pan Stanford Publishing, 2009). Библиогр. в конце гл. Предм. указ.: с. 228-230. ISBN 978-5-91522-221-1 ((в пер.)), 1000.

Лекция 13

Фармакогенетическое тестирование при применении статинов

Цель занятия: ознакомление с фармакогенетическим тестированием при применении статинов.

Фармакогенетическое тестирование статинов применяют при прогнозировании развития миопатий (в т.ч. и рабдомиолиза) у пациентов, которым планируется применение статинов и персонализированный выбор максимальной дозы статинов. Анализируются полиморфные маркеры SLCO1B1*5 (с.521T>C, rs4149056) гена SLCO1B1, который кодирует полипептид, транспортирующий органические анионы и участвующий в выведении статинов печенью в желчь.

Частота генотипов по гену SLCO1B1, в российской популяции не известна, в других европейских этнических группах – 8-20%.

Носительство аллельного варианта SLCO1B1*5 ассоциируется с высоким риском развития миопатии, вплоть до рабдомиолиза, при применении статинов: симвастатина, аторвастатина, правастатина, розувастатина.

При выявлении гетерозиготного (генотип с.521TC) или гомозиготного (генотип с.521CC) носительства аллельного варианта SLCO1B1*5 максимальная доза статинов должна быть ниже по сравнению с носителями генотипа с.521TT («дикий» тип).

Фармакогенетическое тестирование при применении иринотекана. Фармакогенетическое тестирование иринотекана применяют при прогнозировании развития нейтропении при применении иринотекана у пациентов с колоректальным раком. В рамках тестирования анализируются полиморфный маркер UGT1A1*28 гена UGT1A1, который кодирует фермент биотрансформации активного метаболита иринотекана SN-38, превращающий его в неактивный глюкуронид).

Выявлении носительства полиморфизма гена UGT1A1 (аллельный вариант UGT1A1*28) рекомендуется начинать лечение с минимальных доз препарата- 125 мг/м²/сутки. Не проводилось исследований, сравнивающих фармакогенетический подход к выбору дозы иринотекана с традиционным методом применения иринотекана без предварительного фармакогенетического тестирования. Тест не включен в Практические рекомендации по применению фармакогенетического тестирования экспертов Европейского научного фонда (2011).

Контрольные вопросы:

1. Фармакогенетическое тестирование статинов.
2. Фармакогенетическое тестирование при применении иринотекана.

Литература:

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика. Москва, Медицина, 1997. 5. Доклад научной группы ВОЗ № 524, 1975 г. «Фармакогенетика».
2. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. М., Реафарма. 2004

Фармакогенетическое тестирование статинов

Лекция 14

Генная терапия.

Цель занятия: ознакомление с методами генной терапии, используемых для лечения заболеваний.

Генная терапия — это лечение наследственных, мультифакториальных и ненаследственных (инфекционных, злокачественных и др.) заболеваний путем введения генов в соматические клетки пациентов с целью направленного изменения генных дефектов или придания клеткам новых свойств.

Достижения молекулярной биологии и генетики в изучении тонкой структуры генов эукариот, картирование генов на хромосомах млекопитающих, их идентификация и клонирование, обнаружение мутаций в генах, ассоциированных с наследственными и приобретенными заболеваниями, наряду с бурным ростом в области биотехнологий, клеточных технологий и успехами генной инженерии привели к тому, что в конце прошлого века начался бум в исследованиях по анализу молекулярно-биохимических дефектов, ассоциированных с определенной патологией, который привел к пониманию того, что большинство грозных заболеваний человека сопровождается серьезными изменениями в генетическом аппарате клетки. Особенно выражены и наиболее исследованы эти изменения при злокачественных новообразованиях. Из этих данных следует логичный вывод о том, что наиболее радикальным способом борьбы с заболеваниями, вызываемыми изменениями в генетическом аппарате клеток, должны быть мероприятия, направленные непосредственно на причину заболевания, а не ее последствия.

В то же время метод генной терапии все шире распространялся по миру и к настоящему моменту в мире проведено и проводится более 2210 клинических испытаний по генной терапии. География их широка и разнообразна. Это — Америка (63,9%), Европа (24,1%), Азия (6,0%), Австралия (1,5%), международные (4,2%) [1]. По странам имеется распределение, свидетельствующее о том, что эта технология наиболее развита в США и ряде Европейских стран.

Спектр заболеваний, при которых проводятся клинические испытания по генной терапии, также чрезвычайно широк (табл. 1). Независимо от нозологии, в области соматической генной терапии имеются общие задачи. Это:

- выбор наиболее эффективного для лечения гена;
- разработка способов доставки требуемого гена в нужные клетки;
- изучение и обеспечение эффективных подходов и способов нужной регуляции гена;
- вопросы длительности существования и экспрессии введенного гена;
- обеспечение безопасности больного.

Типы генов, используемых при генной терапии, разнообразны, и их выбор определяется патогенетическими механизмами развития заболевания, идентификацией наиболее болезнетворных генов.

Наиболее простая задача в выборе гена стоит при моногенных наследственных заболеваниях, то есть там, где показано, что определенный дефект в данном гене вызывает патологический процесс. Совершенно другая задача по степени сложности в выборе гена для терапии стоит при многофакториальных заболеваниях, таких как злокачественные новообразования, кардиоваскулярные болезни, при которых в патогенезе заболеваний, во-первых, пока много неясного, во-вторых, задействован ряд генов.

Контрольные вопросы:

1. Генная терапия.
2. Перспективные направления генной терапии.
3. Задачи генной терапии.

Литература:

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика. Москва, Медицина, 1997. 5. Доклад научной группы ВОЗ № 524, 1975 г. «Фармакогенетика».
2. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика. Геотар-Медиа. 2007.
3. Нанолечения: концепции доставки лекарств в нанонауке / ред. Алф Лампрехт; пер. с англ. О. В. Таратиной; науч. ред. рус. изд. Н. Л. Клячко. Москва: Научный Мир, 2010. 230 с., [2] л. цв. ил.: ил.; 25. (Фундаментальные основы нанотехнологий: исследования и разработки / Моск. гос. ун-т им. М. В. Ломоносова, Науч.-образоват. центр по нанотехнологиям). Пер. изд.: Nanotherapeutics / edited by Alf Lamprecht. (Pan Stanford Publishing, 2009). Библиогр. в конце гл. Предм. указ.: с. 228-230. ISBN 978-5-91522-221-1 ((в пер.)), 1000.

Лекция 15

Перспективы персонализированной медицины

Цель занятия: ознакомление студентов с персонализированной медициной и ее перспективами.

Необходимость персонализации лечебных методов осознавалась давно, а слова великого русского врача М.Я.Мудрова, жившего в XVIII в., о необходимости «лечить не болезнь по одному только ее имени, а самого

больного», как нельзя лучше отражают суть персонализированной медицины. Благодаря достижениям молекулярной медицины и, прежде всего, молекулярной генетики сегодня появились высокоэффективные технологии, делающие персонализированную медицину реальностью. Следует также отметить, что помимо генетических исследований «инструментом» персонализированной медицины становится исследование в крови т.н. биомаркеров (как правило, определенных белков), позволяющих прогнозировать развитие или течение тех или иных заболеваний.

Однако концепция биомаркеров, называемая фармакопротеомикой, находится в начальной стадии развития. На роль инструментов персонализированной медицины претендуют и абсолютно новые направления, такие как фармакотранскриптомика (изучение работы гена на основе изучения матричных РНК) и фармакометабономика (изучение «интимных» метаболических процессов, происходящих с ЛС).

Очевидно, что персонализация применения ЛС может оказать существенное влияние на частоту развития нежелательных реакций, в т.ч. со смертельным исходом.

Контрольные вопросы:

1. Персонализированная медицина и ее перспективы.
2. Необходимость персонализации лечебных методов.
3. Фармакогеномика. Фармакопротеомика.
4. Фармакотранскриптомика. Фармакометабономика.

Литература:

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика. Москва, Медицина, 1997.
5. Доклад научной группы ВОЗ № 524, 1975 г. «Фармакогенетика».
2. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинко-фармакологические аспекты. М., Реафарма. 2004
3. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике. М. - МИА. 2004
4. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатьев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика. Геотар-Медиа. 2007.
5. Нанолечения: концепции доставки лекарств в нанонауке / ред. Алф Лампрехт; пер. с англ. О. В. Таратиной; науч. ред. рус. изд. Н. Л. Клячко. Москва: Научный Мир, 2010. 230 с., [2] л. цв. ил.: ил.; 25. (Фундаментальные основы нанотехнологий: исследования и разработки / Моск. гос. ун-т им. М. В. Ломоносова, Науч.-образоват. центр по нанотехнологиям). Пер. изд.: Nanotherapeutics / edited by Alf Lamprecht. (Pan Stanford Publishing, 2009). Библиогр. в конце гл. Предм. указ.: с. 228-230. ISBN 978-5-91522-221-1 ((в пер.)), 1000.