

Farmakogenomika – současnost, budoucnost, perspektiva

Ondřej Slanař

Oddělení klinické farmakologie, Farmakologický ústav 1. LF UK a VFN, Praha

Farmakogenomika je podobor spadající do oblasti personalizované medicíny, jehož cílem je nalezení souvislosti mezi variabilitou lékové odpovědi a variabilitou celého genomu, respektive přepisu informace kódované v genech. V optimálním případě je farmakogenetické vyšetření indikováno před zahájením terapie vybranými léčivy s cílem zvýšit účinnost nebo omezit rizika vzniku toxicity u predisponovaných pacientů. K individualizaci farmakoterapie se v klinické praxi prozatím uplatňuje stanovení jen několika vybraných polymorfizmů spadajících do oblasti farmakogenetiky. V tomto sdělení jsou uvedeny příklady, kdy se farmakogenetických testů prospektivně využívá k prevenci výskytu hypersenzitivity (abakavir), myelotoxicity (irinotekan, azathioprin) nebo predikci účinnosti (klopidogrel, protinádorová léčba). V souladu s požadavky medicíny založené na důkazech by tyto postupy měly být používány vždy, pokud k jejich použití důkazy jsou. Pro většinu léčiv však věrohodné farmakogenetické důkazy zatím chybí a bude třeba ještě mnoho úsilí taková data prostřednictvím validních studií získat.

Klíčová slova: farmakogenetika, personalizovaná medicína, individualizace léčby.

Pharmacogenomics – present, future, and perspective

Pharmacogenomics is a subdiscipline within the field of personalized medicine the goal of which is to find an association between variability in drug response and genome-wide variability and/or transcription of gene-encoded information. Optimally, pharmacogenetic testing is indicated prior to initiation of treatment with selected drugs and is aimed at increasing efficacy or reducing the risks of developing toxicity in predisposed patients. In order to individualize pharmacotherapy, identification of only several selected polymorphisms falling within the field of pharmacogenetics has been applied in the clinical practice so far. This paper presents examples of when pharmacogenetic testing is prospectively used in preventing the occurrence of hypersensitivity (abacavir) and myelotoxicity (irinotecan, azathioprine) or in predicting efficacy (clopidogrel, anticancer treatment). In accordance with the requirements of evidence-based medicine, these strategies should be utilized whenever evidence supporting their use is available. For most drugs, however, reliable pharmacogenetic evidence is still lacking and considerable effort will be needed to obtain such data through valid studies.

Key words: pharmacogenetics, personalized medicine, treatment individualization.

Klin Farmakol Farm 2012; 26(3): 126–130

Seznam zkratk

CYP – cytochrom P450

DNA – deoxyribonukleová kyselina

EMA – evropská léková agentura

FDA – úřad pro kontrolu potravin a léčiv (USA)

HER2 – receptor pro lidský epidermální růstový faktor (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)

HLA-B – hlavní histokompatibilní komplex třídy I, B

SPC – souhrn údajů o přípravku

TDM – terapeutické monitorování hladin léčiv

TPMT – thiopurin S-methyltransferáza

UGT1A1 – uridindifosfát glukuronosyltransferáza 1A1

Úvod

Farmakogenetika/farmakogenomika bývá definována jako obor studující dědičné faktory ve vztahu k inter- a intra-individuální variabilitě lékové odpovědi. Jde tedy o specifický podobor spadající do oblasti personalizované medicíny.

Farmakogenomika hledá souvislosti mezi variabilitou lékové odpovědi v širším kontextu celého genomu, respektive přepisu informace kódované v genech, zatímco farmakogenetika sleduje jen omezené množství genetických biomarkerů na úrovni DNA. Do praxe však prozatím pronikly jen některé farmakogenetické postupy, zatímco farmakogenomika je v současnosti spíše záležitostí intenzivního klinického výzkumu. Mezi postupy farmakogenetiky/farmakogenomiky se obvykle nezařazuje zjišťování genetické výbavy pacienta, která je spojená s tíží, charakterem či prognózou onemocnění, byť i tato genetická výbava jedince představuje významné pozadí predikující úspěch či neúspěch farmakoterapie.

Ještě před zavedením farmakogenetického testování byly v rámci snahy o individualizovanou medicínu zaváděny programy terapeutického monitorování léčby, které jsou v některých případech prospěšné (1, 3). Tyto programy vychází z poznatku, že farmakokinetika léku je u každého pacienta individuální a že sledování sérové koncentrace léčiva umožňuje lépe predi-

kovat terapeutické či nežádoucí účinky farmakoterapie a umožňuje také optimalizovat dávkování. Nicméně rutinní terapeutické monitorování hladiny léčiv neprokazuje v mnoha případech terapeutický prospěch pro pacienta oproti situaci, kdy je dávkování stanoveno dle běžných postupů (1). Výhodou farmakogenetického screeningu je v optimálním případě to, že u validovaných metod může být provedeno ještě před samotným podáním léčiva pacientovi. Navíc tyto postupy mohou teoreticky být využity skupiny léčiv se sdílenou cestou eliminace nebo shodnými cílovými strukturami a v každém případě jde o jednorázové vyšetření, které není až na zcela výjimečné situace, jakými může být třeba transplantace jater, racionální opakovat. Pro individualizaci některých terapeutických režimů je pak někdy optimální kombinovat farmakogenetickou predikci s následným TDM (2, 3, 4). Tento kombinovaný postup je v současné podobě vnímán jako nejkomplexnější klinicko-farmakologická intervence k optimalizaci farmakoterapie a je příkladem současných možností personalizované medicíny (5).

Sdílení – nástroj integrace farmakogenomiky do klinické medicíny

K individualizaci farmakoterapie se v klinické praxi prozatím uplatňuje stanovování jen několika vybraných biomarkerů spadajících do oblasti farmakogenetiky. Důvodem je malé množství adekvátně naplánovaných farmakogenetických studií, zejména provedených v dostatečně velkých souborech pacientů, k věrohodnému průkazu validity příslušného farmakogenetického biomarkeru, na jejichž podkladě by bylo možné zavést příslušná vyšetření do praxe. Pro získání vědeckých poznatků založených na věrohodných důkazech je v oblasti farmakogenomiky, podobně jako v jiných oblastech moderního lékařského výzkumu, třeba značné velikosti studovaných skupin. Proto vzniká řada celonárodních i nadnárodních databází, které by měly tento cíl umožnit dosáhnout, neboť tradiční malé vědecké studie mnohdy negenerují požadované důkazy a nepřispívají tak k implementaci farmakogenomických postupů do praxe (6, 7). Jednou z charakteristických potíží farmakogenomiky je potom obecně nedostatečná standardizace prováděných studií, a to ať již na úrovni klinické (vstupní a vylučující kritéria), tak i na straně laboratorní analýzy.

Pharmacogenomics KnowledgeBase

Množství informací z oblasti farmakogenomiky narůstá závratným tempem, zatímco průnik do klinické praxe je farmakogenomických biomarkerů pomalejší. V roce 2000 vznikla za podpory National Institutes of Health při Stanford University databáze přístupná na internetu (<http://www.pharmgkb.org>) s cílem sdílet farmakogenomické informace ve vědecké komunitě (8). Tato databáze obsahuje extenzivně recenzované informace o farmakogenomických biomarkerech. V roce 2009 byla v databázi také spuštěna část uvádějící klinické použití farmakogenomických biomarkerů tak, jak je vyžadují informace o léčích schválené FDA.

Regulační aspekty

Farmakogenetický výzkum se extenzivně uplatňuje při vývoji nových léčiv (5). Zařazení farmakogenomiky do klinického hodnocení léčiv je podporováno i regulačními autoritami. První regulační farmakogenetické milníky FDA a EMA se datují do roku 2003, kdy začala vznikat první odborná doporučení. Farmaceutické firmy však již před doporučeními regulačních autorit z vlastní iniciativy zařadily farmakogenetické tes-

tování do běžného schématu klinických hodnocení, a to nejen z pohledu farmakokinetiky, ale i ve snaze odhalit pacienty s vyšší pravděpodobností úspěšné odpovědi na léčbu (9).

V souladu se změnami v regulačním prostředí dochází ke změně v přístupu k vývoji nových léčiv. Proto se dnes již běžně zařazují do postupů vývoje nového léku farmakogenomické postupy již v raných fázích vývoje. Jsou navíc patrné snahy nejen o identifikaci farmakogenomických biomarkerů jako takových, ale také snaha o využití farmakogenomických dat k podpoře teorie objasňující mechanismus účinku nového léku *in vivo*.

Dle současných požadavků Evropské lékové agentury pro vývoj nových léčiv je doporučené provádět studie vysvětlující farmakogenetické pozadí variability farmakokinetiky nové látky v následujících případech:

- *In vitro* a/nebo *in vivo* studie indikují významnou roli polymorfního enzymu v metabolismu léčiva.
- *In vitro* nebo *in vivo* studie indikují významnou roli polymorfního enzymu ve vzniku či eliminaci farmakologicky aktivního nebo toxického metabolitu.
- *In vivo* studie indikují, že transportní protein s relevantně prokázaným polymorfizmem vykazuje signifikantní efekt na systémovou či orgánovou dostupnost aktivního léčiva či jeho metabolitů.
- Byla pozorována vysoká interindividuální farmakokinetická variabilita nebo byly zaznamenány odlehle hodnoty s několikanásobně vyššími či značně nižšími expozičními hodnotami.
- Jsou obavy o bezpečnost léčiva v souvislosti s genetickou rozdílností v systémové či orgánové expozici.
- Jsou pozorovány rozdíly ve farmakokinetice u různých etnických skupin.

V každém případě je nyní považováno za racionální u každého klinického hodnocení nového léku prospektivně odebírat vzorky DNA, a to i v případě, že neexistuje žádná konkrétní informace týkající se farmakokinetiky nebo farmakokinetiky dané látky. Tento způsob slouží k možné identifikaci farmakogenetických biomarkerů pro bezpečnost/účinnost léku v pozdějších fázích vývoje léčiva.

Farmakogenetické testy v klinické praxi – screening

Screeningové vyšetřování je prováděno před plánovanou terapií u všech pacientů.

V současnosti je většina farmakogenetických screeningových vyšetření prováděna s cílem omezit výskyt nežádoucích reakcí na podávané léčivo a jen některé screeningové testy vedou k identifikaci pacientů, kteří jsou z dědičných důvodů rezistentní k léčbě. Na základě screeningových testů proto můžeme například identifikovat pacienty s nepřiměřeně vysokým rizikem při standardním způsobu použití léčiva, ale nejsme schopni predikovat pozitivní individuální terapeutickou odpověď. Takto prováděné selekce léčené populace jsou založené buď na výsledcích preregistračních studií, které se odrážejí v indikačních omezeních nově registrovaných léků (tabulka 1), nebo v prozatím minoritní skupině starších léků, kde byl farmakogenetický výzkum iniciován až během běžného používání léku a byl většinou prováděn akademickými pracovníky (tabulka 2).

Mnoho z léčiv uvedených v tabulce 1 by patrně bez farmakogenetického biomarkeru predikujícího účinnost či bezpečnost nebylo pro neselektovanou populaci zaregistrováno, protože v podskupinách pacientů s nepříznivým

Tabulka 1. Příklady „nových“ léčiv a odpovídajících farmakogenetických vyšetření, která jsou součástí indikačních omezení a provádějí se před začátkem léčby

Léčivo	Biomarker
Cetuximab	EGFR, KRAS
Dasatinib	Ph+ CML
Erlotinib	EGFR
Gefitinib	EGFR-TK
Imatinib	Ph+ CML
Maravirok	CCR5
Nisotinib	Ph+ CML
Panitumumab	EGFR, KRAS
Rasburikaza	G6PDH
Trastuzumab	HER2

Tabulka 2. Přehled „tradičních“ léčiv a odpovídajících farmakogenetických vyšetření, která se doporučuje provádět před začátkem léčby

Léčivo	Gen
Azathioprin	TPMT
6-merkaptopurin	
6-thioguanin	
Abakavir	HLA-B*5701
Karbamazepin, fenytoin (asijské populace)	HLA-B*1502
Klopidogrel	CYP2C19
Irinotekan	UGT1A1
Warfarin	CYP2C9, VKORC1
5-fluorouracil	DPD

genotypem není poměr rizika ku prospěchu akceptovatelný. Důvodem může být přílišná toxicita, nedostatečná účinnost nebo kombinace obou těchto faktorů.

Prevence toxicity

Abakavir je jedním z nejlépe popsaných případů individualizace léčby na farmakogenetickém podkladě získaným peregistračně, která umožnila účinnou léčbu u mnoha pacientů. V celé populaci reaguje přibližně 5 % bělochů léčených abakavirem neadekvátní imunologickou odpovědí se závažným postižením kůže. Tato reakce je nezávislá na dávce a dříve by byla řazena mezi idiosynkratické reakce. To znamená mezi nežádoucí účinky, jejichž výskyt nelze predikovat. Klinické studie po registraci léčiva však ukázaly, že hlavním faktorem predikujícím vysoké riziko hypersenzitivní reakce na abakavir je přítomnost alely v histokompatibilním systému HLA-B*5701. Přibližně 50–60 % pacientů s touto alelou v genomu bylo postiženo závažnou kožní reakcí, zatímco u žádného pacienta bez tohoto predisponujícího faktoru hypersenzitivní reakce pozorována nebyla (10). Screening na přítomnost HLA-B*5701 před léčbou a následné nepodání abakaviru pacientům s touto alelou je proto racionálním krokem podstatně měnícím poměr rizika a prospěchu u léčiva. Regulační agentury v Evropě i USA screening přidaly mezi indikační kritéria pro abakavir. Přestože existuje poměrně značná rezervovanost vůči podobným screeningovým testům jak v regulačních agenturách, tak i u farmaceutického průmyslu, což je zřejmě způsobeno obavami o nízké užívání takového léčiva z důvodu komplikovanosti použití, zkušenost s abakavirem ukazuje opačný trend. Po přidání preskripčního omezení se nejen omezil výskyt hypersenzitivních reakcí, ale zároveň došlo k významně větší preskripci léku a zvýšení prodeje z pohledu výrobce.

Imunosupresiva ze skupiny derivátů merkaptopurinu jsou mnoho let používány k léčbě idiopatických střevních zánětů, roztroušené sklerózy nebo hematologických onemocnění zejména u dětí. S podáváním této skupiny léčiv je spojeno riziko závažného útlumu krvetvorby, ke kterému dochází často u pacientů s deficitem thiopurin S-methyltransferasy (TPMT). TPMT je cytosolický enzym druhé fáze biotransformace léčiv s nejasnou fyziologickou funkcí. Tento enzym nicméně představuje dominantní cestu biodegradace imunosupresiv azathioprinu, 6-merkaptopurinu a 6-thioguaninu na neaktivní metabolity. Uvádí se, že přibližně 90 % podané

dávky léčiva je prostřednictvím TPMT degradováno na neúčinný 6-metylmerkaptopurin a jen zbývající část dávky léčiva se přeměňuje na thioguaninové metabolity, což jsou vlastní aktivní metabolity těchto léčiv s cytotoxickým účinkem. Přibližně 0,3 % naší populace má nedetekovatelné hladiny enzymové aktivity TPMT a 11 % má její aktivitu signifikantně sníženou (11). U pacientů s deficiencí TPMT je vysoké riziko myelosuprese a pravděpodobně i některých dalších toxických účinků (sekundární malignity), které jsou způsobené kumulací imunosupresiv v organismu (12, 13). Aktivitu TPMT je možné predikovat z výsledku genotypizace, nebo přímo stanovovat sledování rychlosti konverze merkaptopurinu *in vitro*. Oba postupy vycházejí z jediného odběru krve a z hlediska možnosti využití k identifikaci rizikových pacientů před zahájením léčby příslušnými imunosupresivy jsou až na některé situace zastupitelné, přičemž jejich kombinace může být vhodná třeba v dětské hematologii. Vyšetření aktivity TPMT je v současnosti nejčastějším screeningovým farmakogenetickým vyšetřením v rutinní klinické praxi jak v ČR, tak i v zahraničí, a to i přes to, že formálně takový screening regulačními agenturami vyžadován není.

Genetický polymorfismus na úrovni promotoru genu kódujícího další enzym druhé fáze metabolismu léčiv, uridindifosfát glukuronosyltransferasu 1A1 (UGT1A1), vede ke snížení exprese enzymu s následným snížením katalytické aktivity UGT1A1. Homozygotní genotyp pro variantní alelu bývá často diagnostikován na základě fenotypových projevů jako familiární hyperbilirubinémie s přibližně 12% frekvencí výskytu v naší populaci. Cytostatikum irinotekan používané při léčbě nádorových onemocnění je léčivo, u kterého je popisováno vysoké riziko toxických nežádoucích účinků (myelotoxicity a průjmů) u pacientů s genetickým deficitem UGT1A1 po podávání standardních dávek (14). Z toho důvodu se screening provádí v současnosti zejména v USA, byť i tento postup je FDA jen doporučen a nikoliv striktně vynucen indikačním omezením.

Specifickou kapitolou farmakogenomické predikce bezpečnosti (a účinnosti) je známý příklad warfarinu. Iniciální dávka warfarinu je klasickými postupy nepredikovatelná a dávkování je v populaci vysoce variabilní. Největší význam pro klinické využití predikce iniciálních dávek mají pravděpodobně variantní alely v genech CYP2C9 a VKORC1, které vedou jednak ke změně kapacity metabolické přeměny warfarinu na hlavní metabolit, a ke zpomalení

recyklace oxidované formy vitamínu K1 na redukovanou (15, 16, 17). Ostatní genetické biomarkery, jako např. CYP2C18, CYP2C19, CYP4F2, apolipoprotein E, mají význam pravděpodobně jen minoritní. Přestože řada retrospektivních studií, či nedávna malá prospektivní studie naznačují, že tyto farmakogenetické biomarkery mohou být užitečné pro prevenci krvácivých komplikací v začátcích léčby, probíhá řada nadnárodních studií v EU i mimo EU s cílem tuto hypotézu jednoznačně potvrdit v souladu s požadavky medicíny založené na důkazech (www.clinicaltrials.gov; např. NCT01006733, NCT00839657, NCT01119300) (18).

Predikce účinnosti

Pro predikci účinnosti existuje zdaleka nejvíce využití v onkologické farmakoterapii a léčiva užívaná v ostatních oblastech zůstávají spíše jednotlivými výjimkami. Jednou z nich je klopido-grel, jehož farmakokinetika je významně závislá na aktivitě jaterního cytochromu P450 2C19. V naší populaci není výskyt pacientů s kompletním deficitem této metabolické cesty zanedbatelný. Přibližně 3 % naší populace jsou klasifikovány jako pomalí metabolizátoři s kompletním deficitem aktivity. Klopido-grel je proléčivo, které je aktivováno zejména CYP2C19 na aktivní metabolit zajišťující vlastní antiagregační účinky léčiva. V posledních několika letech byla popsána nejen farmakokinetická variabilita aktivního metabolitu závisající na genotypu CYP2C19, ale bylo také ukázáno, že deficit této metabolické cesty zvyšuje riziko trombózy stentu a opačně alela CYP2C19*17, jež vede k ultrarychlému typu metabolismu, je spojována s vyšší účinností klopido-grelu a potažmo také třikrát zvýšeným rizikem krvácení v porovnání s pacienty, kteří mají obvyklou aktivitu přeměny klopido-grelu na aktivní metabolit (19, 20). Podobné konsekvence, jako deficit CYP2C19, jsou popisovány také u konkomitantního podávání inhibitoru protonové pumpy omeprazolu, který je známým inhibitorem CYP2C19 (14). Taková komedikace napodobuje vrozený deficit bioaktivace klopido-grelu. Tento příklad ilustruje nutnost interpretovat genetická data vždy s přihlédnutím k epigenetickým faktorům. Regulační autority v nedávné době aktualizovaly SPC klopido-grelu přidáním příslušného varování.

V onkologické oblasti je řada příkladů, které ilustrují nástup personalizované medicíny do praxe v posledních letech. Jedním z prvních příkladů z této oblasti je herceptin, účinný v léčbě karcinomu prsu jen v případech zvýšené exprese receptoru HER2 (14). Podobné podmín-

ky použití jsou uvedeny v tabulce 1 i pro další protinádorovou léčbu. Většina z těchto látek vyžadující individualizaci byla zaregistrována v posledních několika letech.

Mezi dříve zaregistrované přípravky, u kterých se v posledních letech intenzivně diskutuje o vhodnosti zavést screeningové vyšetření před léčbou, patří tamoxifen. Tamoxifen je léčivo vyžadující ke své bioaktivaci cytochrom P450 2D6, jež je známý svým extenzivním polymorfizmem v naší populaci. Existuje řada prací, které ukazují, že u pacientek s částečným nebo úplným deficitem této metabolické cesty je účinnost tohoto léčiva snižena (21). Přestože prozatím není dostatek prospektivních dat z řádně naplánovaných studií, některá zahraniční pracoviště začala výskyt genotypu tohoto cytochromu P450 rutinně vyšetřovat před zahájením léčby. Podobně nejsou ani žádná velmi průkazná data o vlivu inhibitorů CYP2D6 na účinnost tamoxifenu. Z obecných principů lze usuzovat, že taková komedikace není vhodná a toto doporučení je také podporováno i regulačními autoritami, které postupně zpřísňují texty v SPC v tomto ohledu.

Farmakogenetické testy v klinické praxi – cílené vyšetření

Kromě optimálního preventivního vyšetření před zahájením léčby se často provádějí farmakogenetická vyšetření u pacientů, u kterých již byla léčba nasazena, ale objevila se neočekávaná odpověď na podávanou léčbu. Tou bývá jak selhání účinku, tak i výskyt nežádoucích reakcí. V těchto případech se pátrá po variabilitě aktivity cytochromu P450 i variabilitě v cílových strukturách pro dané léčivo. Poměrně velké množství studií je například publikováno o vztahu polymorfismu cytochromu P450 2D6 a farmakokinetice antidepressiv a neuroleptik. Jsou také známé příklady, kdy u ultrarychlých metabolizátorů dochází při běžném dávkování k selhání léčby, zatímco u pomalých metabolizátorů se mnohem častěji u pacientů vyskytují nežádoucí účinky (22, 23, 24). Byly také publikovány farmakokinetické modely pro antidepressiva, podle kterých by měla být pro pacienty s různou aktivitou cytochromu P450 upravována dávka podle genotypu, ale tento postup nebyl nikdy úspěšně ověřen terapeutickou studií (25, 26). Stanovením genotypu u pacientů s problematickou odpovědí na léčbu umožňuje u některých jedinců identifikovat příčinu atypické odpovědi a může být přínosné pro stanovení další volby léčby.

Etické aspekty

Význam genetických metod je celkem dobře pochopitelný v kontextu dnešní vědy mnohdy založené na technologiích. Genetika se stala jakousi ikonou, kde je genetická informace považována za jednoznačně identifikující a determinující jednotlivce (27, 28). Ačkoliv existuje řada dalších zdrojů, podle kterých můžeme jednoznačně odhalit identitu člověka nebo determinovat jeho prognózu podobně jako na podkladě genetických biomarkerů (např. fotografie, otisky prstů, či některá běžná biochemická vyšetření...), vede percepce genetiky v soudobé společnosti k rostoucí architektuře postupů směřujících k ochraně práv pacientů a subjektů podstupujících vyšetření humánního genomu ze zdravotních důvodů. Odborné společnosti bezesporu korektně doporučují, aby každá osoba, které je nabízeno genetické laboratorní vyšetření, měla právo na autonomní rozhodnutí stran vyšetření a dalšího nakládání s genetickým materiálem a informacemi získanými během vyšetření (29).

Závěr

Je zřejmé, že za posledních padesát let prošla farmakogenetika bouřlivým vývojem, a to až k dnešním vysoce citlivým analytickým metodám slibujícím širší uplatnění do budoucnosti. Farmakogenetika je obor, který se neustále a rychle rozvíjí. Jednou z možností, jak získávat ty nejaktuálnější informace o nových poznatcích a fázích konkrétních výzkumů, jsou elektronické zdroje. Personalizovaná medicína a farmakogenomika se nyní dostává do praxe zejména v oblasti protinádorové léčby, což je způsobeno nejen charakterem vlastního onemocnění, úzkým terapeutickým oknem protinádorové léčby a relativní hodnotou poměru rizika ku prospěchu u těchto látek. Farmakogenetika se však začíná prosazovat i v ostatních terapeutických skupinách léčiv. Regulační lékové agentury podporují klinický farmakogenetický výzkum a řada nových léčiv je registrována s indikačním omezením na základě farmakogenetických dat získaných v průběhu klinického vývoje léčiva. Stále však existuje mnoho nezodpovězených otázek ohledně širšího využití prospektivní farmakogenetiky a jaká je nákladová efektivita personalizované medicíny je ve většině případů stále velkou neznámou. Jaká bude akceptace lékařů a pacientů pro širší využití takových testů je také otázkou. Na druhou stranu v souladu s požadavky medicíny založené na důkazech by tyto postupy měly být používány vždy, pokud k je-

jich použití důkazy jsou. Pro většinu léčiv však přesvědčivé farmakogenetické důkazy zatím chybí a bude třeba ještě mnoho úsilí taková data prostřednictvím validních studií získat.

Práce vznikla za podpory projektu PRVOUK P25/LF1/2.

Literatura

1. Kliegman RM. Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed., Saunders, 2007: 363.
2. Crews KR, Cross SJ, McCormick NJ, et al. Development and implementation of a pharmacist-managed clinical pharmacogenetics service. *Am J Health Syst Pharm.* 2011; 68(2): 143–150.
3. Gervasini G, Benitez J, Carrillo JA. Pharmacogenetic testing and therapeutic drug monitoring are complementary tools for optimal individualization of drug therapy. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010; 66(8): 755–774.
4. Ginsburg G, Willard S. Genomic and personalized medicine: foundations and applications. *Transl Res.* 2009; 154(6): 277–287.
5. Warner AW, Bhatena A, Gilardi S, et al. Challenges in obtaining adequate genetic sample sets in clinical trials: the perspective of the industry pharmacogenomics working group. *Clin Pharmacol Ther.* 2011; 89(4): 529–536.
6. Fan CT, Lin JC, Lee CH. Taiwan Biobank: a project aiming to aid Taiwan's transition into a biomedical island. *Pharmacogenomics.* 2008; 9(2): 235–246.
7. Tutton R, Kaye J, Hoeyer K. Governing UK Biobank: the importance of ensuring public trust. *Trends Biotechnol.* 2004; 22(6): 284–285.
8. Klein TE, Chang JT, Cho MK, et al. Integrating genotype and phenotype information: an overview of the PharmGKB project. *Pharmacogenetics Research Network and Knowledge Base. Pharmacogenomics J.* 2001; 1(3): 167–170.
9. Weber W. Pharmacogenetics. Oxford University Press, 2008.
10. Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med.* 2008; 358(6): 568–579.
11. Slanar O, Bortlik M, Buzkova H, et al. Polymorphisms of the TPMT gene in the Czech healthy population and patients with inflammatory bowel disease. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2008; 27(6): 835–838.
12. Slanar O, Chalupna P, Novotny A, et al. Fatal myelotoxicity after azathioprine treatment. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2008; 27(6): 661–665.
13. Zhou S. Clinical pharmacogenomics of thiopurine S-methyltransferase. *Curr Clin Pharmacol.* 2006; 1(1): 119–128.
14. Cascorbi I. The promises of personalized medicine. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010; 66(8): 749–754.
15. Caraco Y, Blotnick S, Muskat M. CYP2C9 genotype-guided warfarin prescribing enhances the efficacy and safety of anticoagulation: a prospective randomized controlled study. *Clin Pharmacol Ther.* 2008; 83(3): 460–470.
16. D'Andrea G, D'Ambrosio RL, Di Perna P, et al. A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin. *Blood.* 2005; 105(2): 645–649.
17. Klein TE, Altman RB, Eriksson N, et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med.* 2009; 360(8): 753–764.
18. Gong, IY, RG Tirona, UI Schwarz, et al. Prospective evaluation of a pharmacogenetics-guided warfarin loading and maintenance dose regimen for initiation of therapy. *Blood.* 2011; 118(11): 3163–3171.
19. Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *Jama.* 2009; 301(9): 937–944.
20. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med.* 2009; 360(4): 354–362.

21. Higgins MJ, Stearns V. CYP2D6 polymorphisms and tamoxifen metabolism: clinical relevance. *Curr Oncol Rep.* 12(1): 7–15.
22. Laika B, Leucht S, Heres S, et al. Intermediate metabolizer: increased side effects in psychoactive drug therapy. The key to cost-effectiveness of pretreatment CYP2D6 screening? *Pharmacogenomics J.* 2009; 9(6): 395–403.
23. Sjoqvist F, Eliasson E. The convergence of conventional therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic testing in personalized medicine: focus on antidepressants. *Clin Pharmacol Ther.* 2007; 81(6): 899–902.
24. Zackrisson AL, Lindblom B, Ahlner J. High Frequency of Occurrence of CYP2D6 Gene Duplication/Multiduplication

Indicating Ultrarapid Metabolism Among Suicide Cases. *Clin Pharmacol Ther.* 2009.

25. Kirchheiner J, Brosen K, Dahl ML, et al. CYP2D6 and CYP2C19 genotype-based dose recommendations for antidepressants: a first step towards subpopulation-specific dosages. *Acta Psychiatr Scand.* 2001; 104(3): 173–192.
26. Seeringer A, Kirchheiner J. Pharmacogenetics-guided dose modifications of antidepressants. *Clin Lab Med.* 2008; 28(4): 619–626.
27. Keller E, The Century of the Gene. San Val, 2002.
28. Nelkin D, Lindee S. The DNA Mystique: The Gene as a Cultural Icon 2004: University of Michigan Press.

29. Reischl J, Schroder M, Luttenberger N, et al. Pharmacogenetic research and data protection—challenges and solutions. *Pharmacogenomics J.* 2006; 6(4): 225–233.

Článek přijat redakcí: 13. 8. 2012

Článek přijat k publikaci: 15. 9. 2012

doc. MUDr. Ondřej Slanař, Ph.D.

Oddělení klinické farmakologie

Farmakologický ústav 1. LF UK a VFN

Na Bojišti 1, 120 00 Praha 2

oslan@lf1.cuni.cz
