



XXI. dny intenzivní medicíny
Mezioborové sympozium 1. lékařské fakulty UK v Praze
Kroměříž 14. – 16. června 2017

FARMAKOGENETIKA, GENETICKÁ PREDISPOZICE PACIENTA PRO EFEKT A NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉKŮ

Tomáš Soukup

Subkatedra revmatologie,

II. interní gastroenterologická klinika,

Lékařská fakulta UK a Fakultní nemocnice Hradec Králové

„Paradox“ moderního vývoje léků

- **Klinická hodnocení** kriticky hodnotí důkazy o účinnosti a bezpečnosti **běžných dávek léků** v populaci
- **Lékař** léčí jednotlivé pacienty, kteří mohou mít velkou **variabilitu** v odpovědi na léčbu



Cíle farmakogenetiky

Předpovědět:

- ☐ dobrou toleranci léku → dobrý účinek plné dávky
- ☐ intoleranci léku



- ☐ bezpečná, ekonomická , racionální léčba



Struktura přednášky

- Úvod do farmakogenetiky
 - definice, vznik oboru
- Polymorfizmy - rozdělení
- Klinicky významné polymorfizmy
 - enzymů, receptorů, iontových kanálů, cytochromů
- Farmakogenetika v anestézii
- mikroRNA - vliv na farmakogenetiku
- Závěr



Tři objevy okolo roku 50. let 20. století byly impulzem k založení vědního oboru „farmakogenetiky“

- * Primaquine - deficit G-6-PD
- * Metabolismus izoniazidu - polymorfismus
 - acetylace
- * Prodloužený účinek sukcinylcholinu - atypická
 - plazmatická cholinesteráza
- Farmakogenomika studuje celý lidský genom a jeho ovlivnění léčivým přípravkem.

PG variace v odpovědi G-6-PD

- **Glucose – 6 – phosphate dehydrogenase deficiency(G-6-PD) :**

- ✓ Deficiency in RBC's
- ✓ Sex – linked recessive trait(X – linked)
- ✓ Africans, American negroes, Mediterranean Jews, middle east and south east races.
- ✓ Drugs having oxidising properties can cause haemolytic anaemia in persons having G-6-PD deficiency.

Eg: Primaquine, Sulphonamides, Dapsone, Nitrofurantoin, Quinine, Chloroquine, Quinidine

Metabolizmus izoniazidu

Rapid acetylators

□ Isoniazid

Metabolised fast

Increased levels of **acetylhydrazine**

Hepato toxicity

□ Dapsone

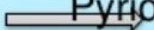
Slow acetylators

□ Isoniazid

Accumulation of drug

 *inhibits*

Pyridoxine kinase

Pyridoxine  Pyridoxyl phosphat

"peripheral neuritis"

□ Dapsone  Haemolysis

➤ So vitamin B6 is added to patients on Isoniazid therapy

Přítomnost atypické cholinesterázy

incidence of presence of atypical pseudo choline esterase is 1:2500 in population.

“Autosomal recessive inheritance” → **“Trait”**

“normal” pseudo choline esterase

↓ *Acts on*

Succinyl choline

↓

Action terminated in “5 minutes”

“Atypical” pseudo choline esterase

↓ *Cannot/slowly hydrolyses*

Succinyl choline

↓

Requires 1- 2 hours for
termination of action

↓

Respiratory failure

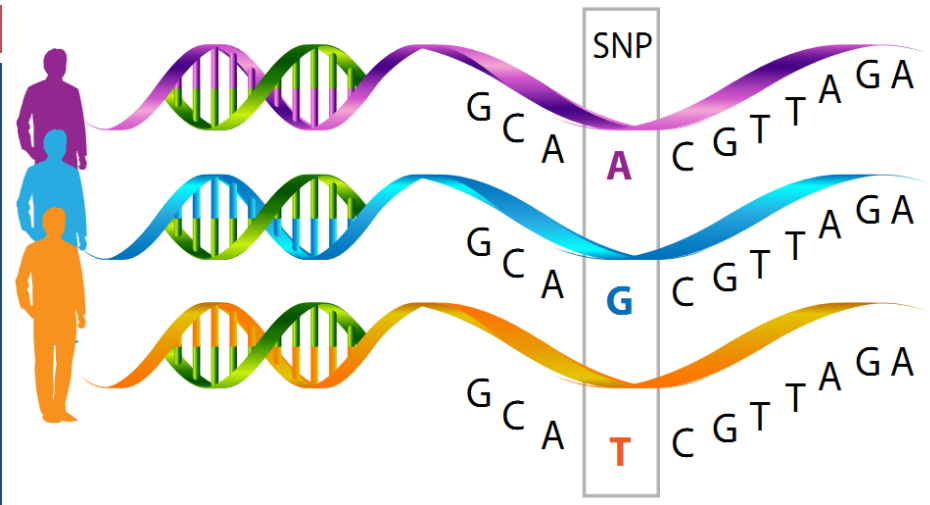


Definice

- Farmakogenetika je směr klinické farmakologie umožňující **personalizaci terapie** na základě zjištění genetické predispozice pacienta pro odpověď na danou léčbu (Friedrich Vogel r. 1959).
- Farmakogenetika se zabývá studiem **geneticky podmíněné variability** většinou ve formě jednonukleotidových polymorfismů – single nucleotide polymorphisms (SNPs).
- „Variability is the law of life, and as no two faces are the same, so no two bodies are alike, and no two individuals react alike and behave alike under the abnormal conditions which we know as disease.“

William Osler (1849 – 1919)

Polymorfismy (SNPs)



SNP - pokud se vyskytuje
frekvence minoritní alely
> 1%

- ❑ Lidé mají **99.9 %** stejné genetické výbavy.
- ❑ 0.1 % rozdílu tvoří SNP > **80 %**.
- ❑ ale odhaduje se, že jen **<1 %** všech lidských SNPs mají vliv na funkci proteinu (změny v kódující části)
- ❑ GWAS - projekt lidského genomu - identifikace miliónů SNPs, které jsou shromažďovány ve veřejně přístupných databázích, např. dbSNP.

Genetické polymorfizmy

```
graph TD; A[Genetické polymorfizmy] --> B[Farmakokinetika]; A --> C[Farmakodynamika];
```

Farmakokinetika

- ❑ Trasport (přes buněčné membrány)
- ❑ Vazba proteinů v plazmě
- ❑ Metabolizmus (vylučování léčiva)

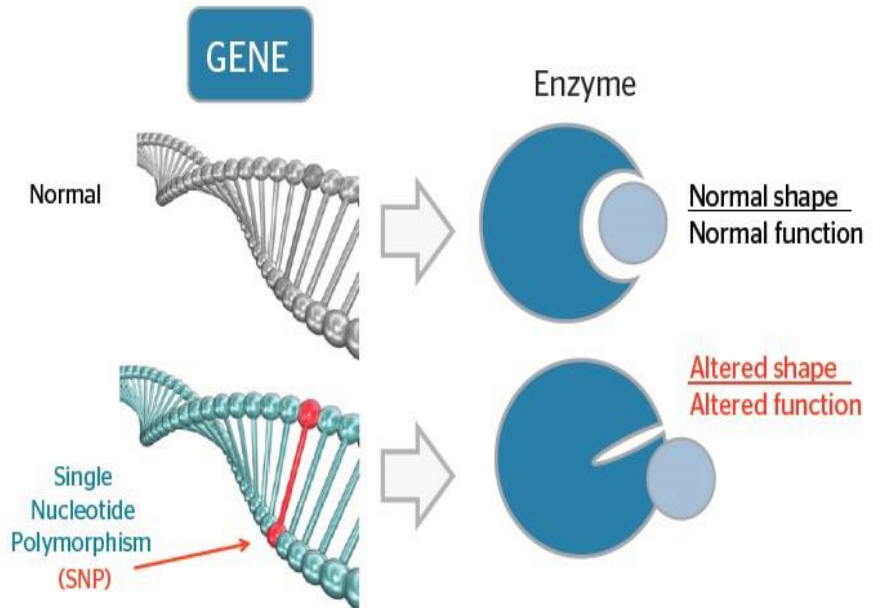
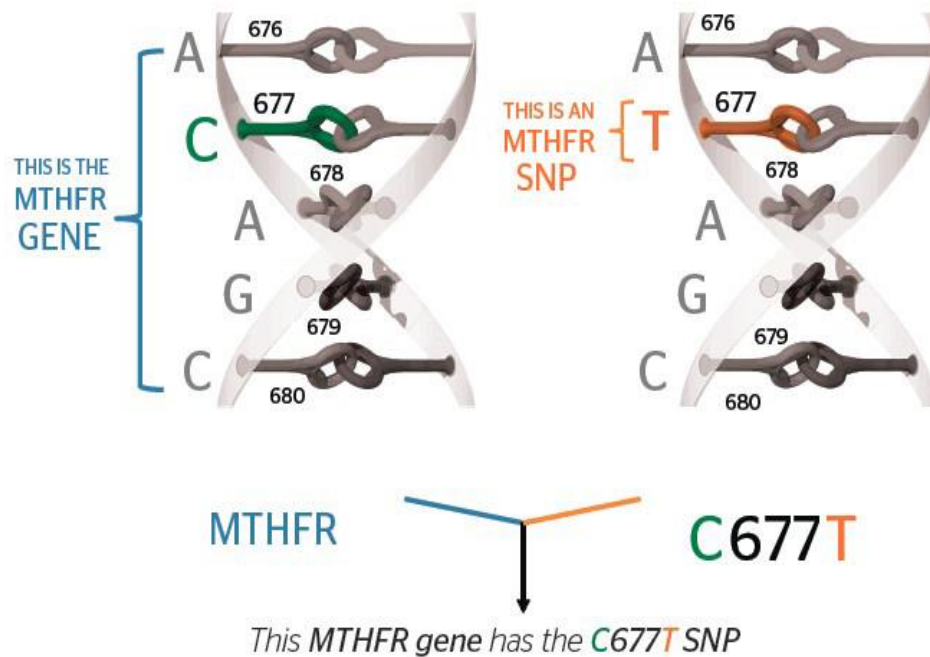
Farmakodynamika

- ❑ **Enzymy**
- ❑ Receptory
- ❑ Iontové kanály
- ❑ Cytokiny

SNP enzymu MTHFR

transkripce

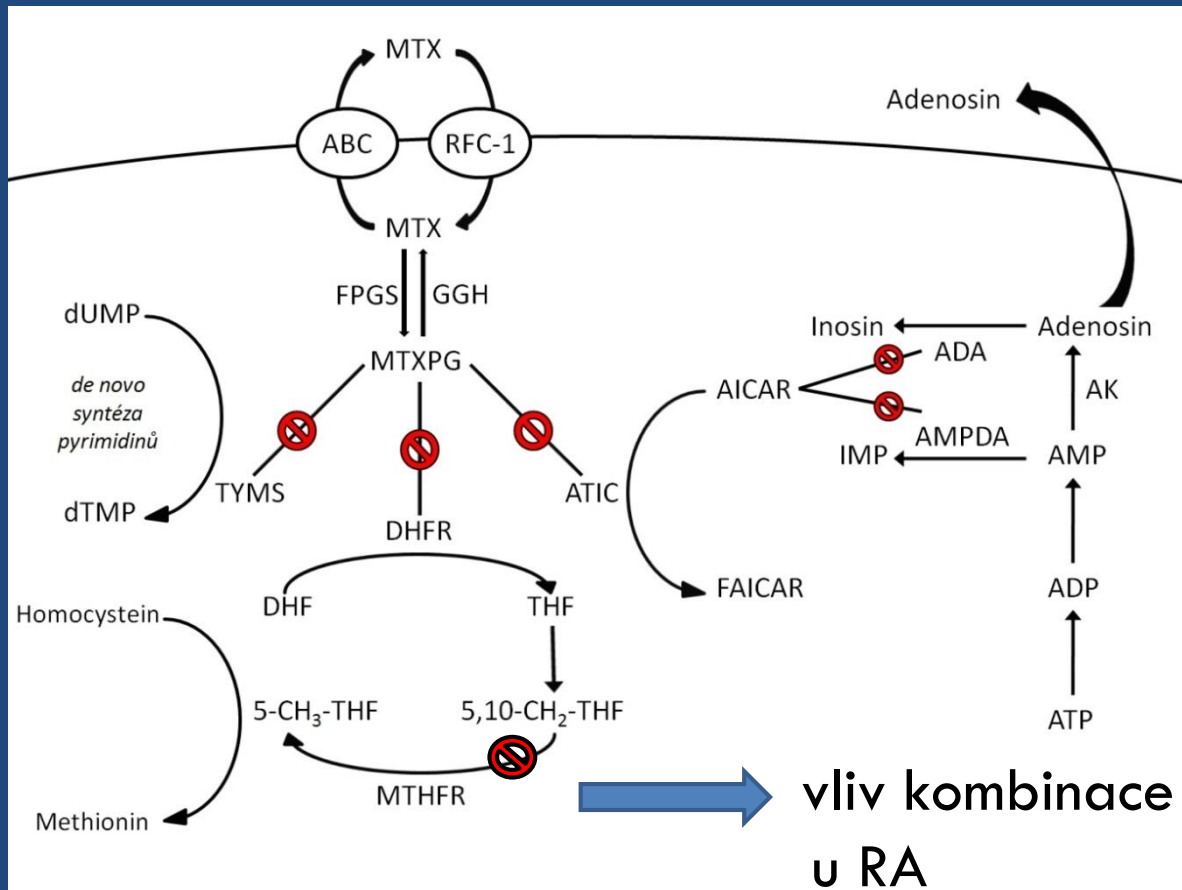
translace



adenin (A), guanin (G), cytosin (C), thymin (T) – obsažený pouze v DNA a uracil (U) – obsažený pouze v RNA

**Tomas Soukup · Martin Dosedel · Petr Pavek · Jana Nekvindova · Ivan Barvik ·
Iva Bubancova · Petr Bradna · Ales Antonin Kubena · Alejandro Fernández Carazo ·
Tomas Veleta · Jiri Vlcek**

Obr. Intracelulární metabolismus MTX



jedinci:

***677CC+1298AA**

100% aktivita
MTHFR

***677TT+1 298CC**

se nerodí

* 1/2 populace

70% aktivita
MTHFR

SNPs na efekt MTX

Přehled genotypů hodnocených SNPs MTX metabolických cest

ADORA2A	ADORA2A	ADORA2A	ADORA2A	AMPD1	ATIC	ITPA	MTHFD1	MTHFR	MTHFR	SLCO1B1
C > T	T > C	T > C	T > C	C > T	C > G	C > A	G > A	A > C	C > T	T > C
rs2298383	rs3761422	rs2267076	rs2236624	rs1760272	rs2372536	rs1127354	rs2236225	rs180131	rs1801133	rs4149056
CT	CT	CT	CT	CT	CG	CC	AG	AA	CT	CT
CT	CT	CT	CT	CC	CC	AC	AA	AA	CT	TT
CC	CC	CC	CC	CC	GG	CC	AG	AC	CC	CT
CT	CT	CT	CT	CT	CG	CC	AA	AA	CC	TT
CT	CT	CT	CC	CC	CC	CC	GG	AC	CT	TT
CC	CC	CC	CC	CT	CG	CC	AG	AA	CC	TT
TT	CC	CC	CC	CC	GG	AC	AA	AA	CC	CT
TT	TT	CC	TT	CT	CC	CC	AA	CC	CC	CT
CT	CT	CT	CT	CC	CC	CC	AG	AC	CT	CC
CT	CT	CT	CT	CC	CC	CC	AG	AA	TT	TT
CT	CT	CT	CT	CC	CC	AC	AA	AC	CT	TT
CC	CC	CC	CC	CT	CG	CC	AG	AC	CT	TT
CT	CT	CT	CC	CC	CG	CC	AG	AC	CT	CT
CC	TT	TT	CT	CT	CC	CC	AA	AC	CC	CT
TT	CC	CC	CC	CC	CG	CC	GG	AA	CC	TT
TT	CC	CC	CC	CC	CG	CC	AA	AA	CC	CT
TT	CC	CC	CC	CC	CG	CC	GG	AA	CC	CC
TT	CC	CC	CC	CT	CC	CC	GG	AA	TT	TT
TT	CC	CC	CC	CC	CC	CC	GG	AA	CT	TT
CC	CC	CC	CC	CC	CC	AC	AG	AA	CT	TT
TT	CC	CC	CC	CT	CC	CC	AA	AC	CT	CT
CT	CT	CT	CT	CC	CG	CC	GG	AC	CT	TT
CT	CT	CT	CT	CC	CG	CC	GG	AA	CC	TT
TT	CC	CC	CC	CC	CC	CC	AG	CC	CC	TT
CT	CT	CT	CC	CT	CG	CC	AG	AA	TT	CT
TT	CC	CC	CC	CC	CG	CC	AA	CC	CC	TT
TT	CC	CT	CT	CC	CG	CC	GG	AC	CT	TT
TT	CC	CC	CC	CC	CG	CC	GG	CC	CC	CT
CT	CT	CT	CT	CC	CG	CC	GG	AC	CT	TT
CT	CT	CT	CC	CC	CC	AC	AG	AC	CT	TT
CT	CT	CT	CT	CT	CG	CC	AG	AC	CT	CT
TT	TT	TT	CT	CC	CG	CC	AA	AA	CC	CC
CC	CC	CC	CC	CC	CC	CC	AG	AC	CC	TT
CT	CT	CT	CT	CC	CC	CC	GG	AC	CT	CT
TT	TT	CT	CT	TT	CC	CC	AG	AC	CC	TT
CC	CC	CC	CC	CC	CG	CC	GG	AC	CC	CT
CC	CC	CC	CC	CC	CC	CC	AG	AA	CT	TT
CC	CC	CC	CC	CT	CC	CC	GG	AA	TT	TT
CT	CT	CT	CT	CC	CC	CC	GG	AA	CC	TT
TT	TT	CT	CC	CT	GG	CC	AG	AA	CT	TT
CT	CT	CT	CT	CT	CC	CC	AA	AC	CT	TT
CC	CC	CC	CC	CC	CG	CC	GG	AA	CT	TT



homozygot „wilde“ type allele



heterozygot

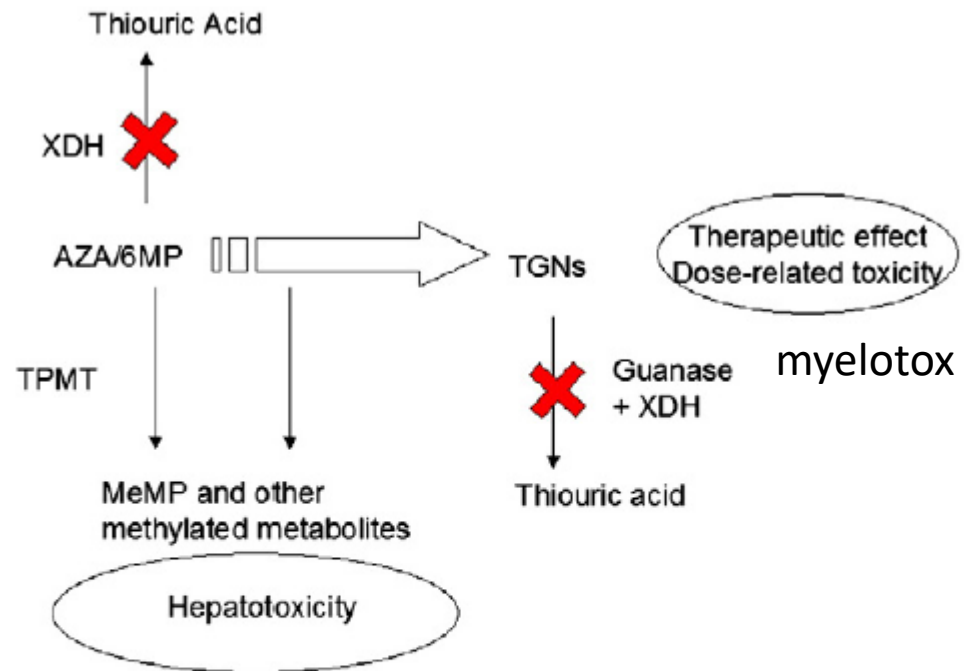


homozygot minor allele



Interakce azathioprin a allopurinol

- trávicí potíže
- vyrážka
- alopecie
- flu-like sy
- třes
- cefalea
- myalgie
- artralgie
- myelotoxicita
- únava
- respir. infekce



X Allopurinol blocking action of XDH

Figure 1 The effect of allopurinol on azathioprine metabolism. AZA – azathioprine, MP – mercaptopurine, MeMP methyl-mercaptopurine, TGNs – thioguanine nucleotides, XDH – xanthine oxidase/dehydrogenase, TPMT – thiopurine methyltransferase.

Azathioprin a allopurinol, z nepřátel spojenci

TPMT genotyp dávka AZA + 100mg ALLO

wild-type 0,5-0,8 mg/kg

heterozygot 0,25-0,5 mg/kg

homozygot ne

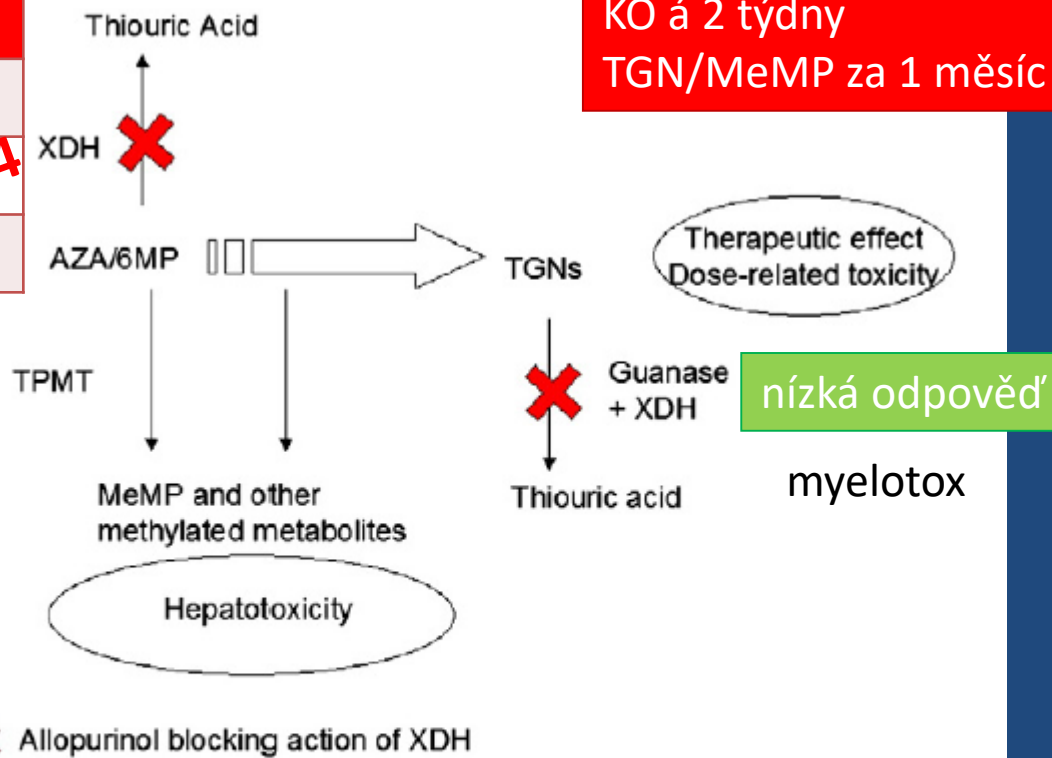
na 1/3 až 1/4

vysoká aktivita TPMT,
převaha metylace

hepatotoxicita

jiné nežádoucí účinky

- trávicí potíže
- vyrážka
- alopecie
- flu-like sy
- třes
- cefalea
- myalgie
- artralgie
- myelotoxicita
- únava
- respir. infekce



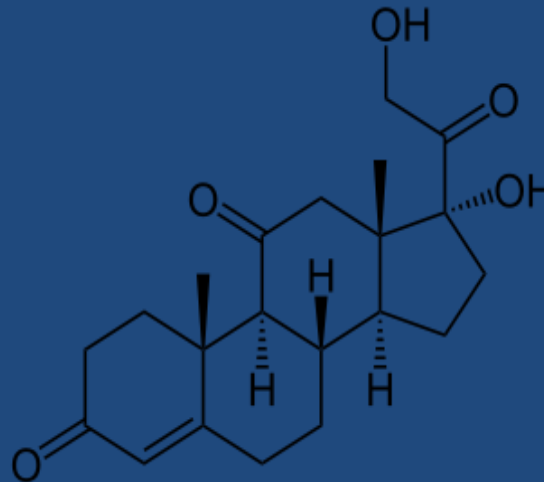
KO á 2 týdny
TGN/MeMP za 1 měsíc

nízká odpověď

Figure 1 The effect of allopurinol on azathioprine metabolism. AZA – azathioprine, MP – mercaptopurine, MeMP methyl-mercaptopurine, TGNs – thioguanine nucleotides, XDH – xanthine oxidase/dehydrogenase, TPMT – thiopurine methyltransferase.

Glukokortikoidy (GK)

- 1950 prof. Phillip S. Hench – Nobelova cena – kortison – objev GK a jejich podávání u revmatoidní artritidy



THE POTENTIAL REVERSIBILITY OF RHEUMATOID ARTHRITIS*

BY
PHILIP S. HENCH

Rheumatoid arthritis has two sharply contrasting characteristics, that of potential chronicity and that of potential reversibility. The potential chronicity of rheumatoid arthritis is all too well known. Although only potential and not absolute, this characteristic has been so distressing and prominent that it has dominated medical literature for a century, and is reflected in the nomenclature and definitions of the disease and in the general similitude of textbook teachings on prognosis.

So graphically has the chronic progressive form of this disease been described that it has become almost indelibly impressed on the minds of physicians and laymen alike as the archetype, not only of rheumatoid arthritis, but of all the arthritides. Hence to most laymen a diagnosis of arthritis arouses fear of the rheumatoid type. The term "rheumatoid arthritis" has come to imply more or less relentless progression to crippling. Hence many physicians regard arthritis which does not last long but remits more or less completely after a few weeks or months, as being not rheumatoid arthritis, but a different form worthy of special designation, such as "focal arthritis" or "infective arthritis".

The contrasting characteristic of rheumatoid arthritis, its potential reversibility, has not been sufficiently described or appreciated, but to the clinical investigator it is much more important than is its potential chronicity. From the standpoint of pathogenesis rheumatoid arthritis involves two abnormal processes which must be separated distinctly; its pathologic physiology constitutes its "fire"; its pathologic anatomy represents its "ashes" of the disease. Its pathologic anatomy, of which we know something, is largely irreversible, but its pathologic physiology, of which we have known almost nothing, is potentially, and under certain circumstances, dramatically reversible.

By potential reversibility I refer to the inherent, but too often dormant, ability of the human body to correct (at least temporarily) the abnormal or pathologic physiology underlying rheumatoid

arthritis at any stage of the disease and to bring its active symptoms under control, in other words, to "put out the fire".

The inherent reversibility of rheumatoid arthritis may be activated spontaneously, therapeutically or accidentally.

Spontaneous Reversibility

Brief comments on the spontaneous reversibility of rheumatoid arthritis can be found here and there in the older medical literature. Garrod wrote in 1876: "A patient not uncommonly had threatenings of the disease a year or two previously, which passed off in a month or two; a second premonitory attack of a severer character may have succeeded the first and in its turn . . . may have again passed off; a few months more bring on a third attack which assumes a character of greater permanency." Others have noted that the disease may subside altogether when only a few joints have become involved.

Such statements are supported by modern clinical experiences. Bauer (1943) has stated, "Recovery from the first attack is often complete and the remission may last for months or even for years; the patient may have a number of attacks before the disease becomes chronic." Ropes and Bauer (1945) say: "It seems probable that some patients have only one attack without subsequent exacerbation; the remission may last throughout life." Again, Ropes (1944) says, "The atypical milder form is equally characteristic of the disease and probably more common" than the supposedly typical chronic progressive form.

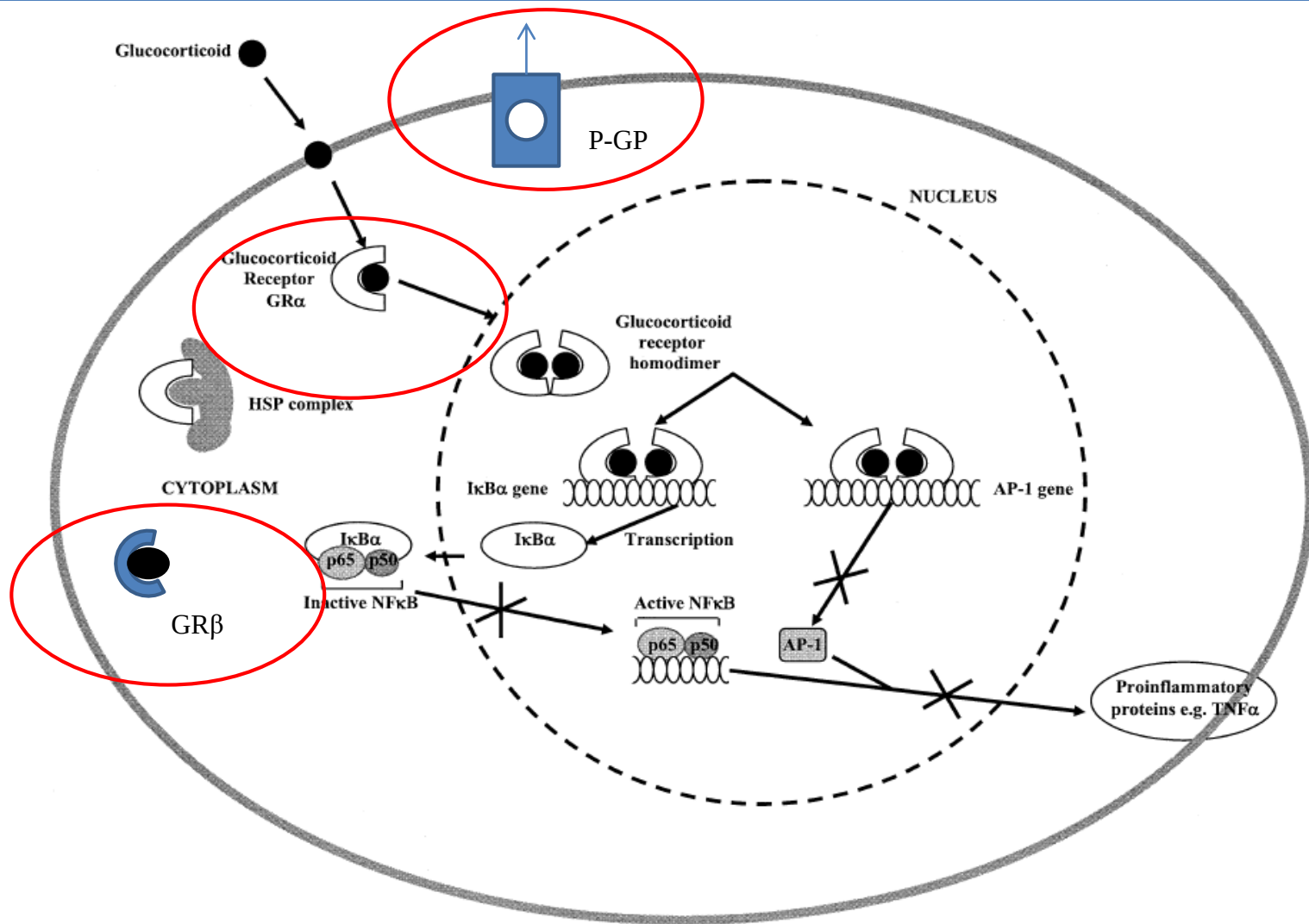
Therapeutic Reversibility

The ability to induce slowly remissions of varying degrees and to stop the disease in time has been claimed for a host of now-discarded remedies. Most of these remissions were probably spontaneous, not therapeutically induced. To-day many rheumatologists hold the opinion that gold salts induce remissions more often and more completely than any other single therapeutic agent. Even so,

* Abstract of The Hetherington Oration, delivered before the Hetherington Society of London, October 15, 1948.

Hench et al. Mayo Clin Proced 1949

GK resistance



Genetické polymorfizmy

```
graph TD; A[Genetické polymorfizmy] --> B[Farmakokinetika]; A --> C[Farmakodynamika];
```

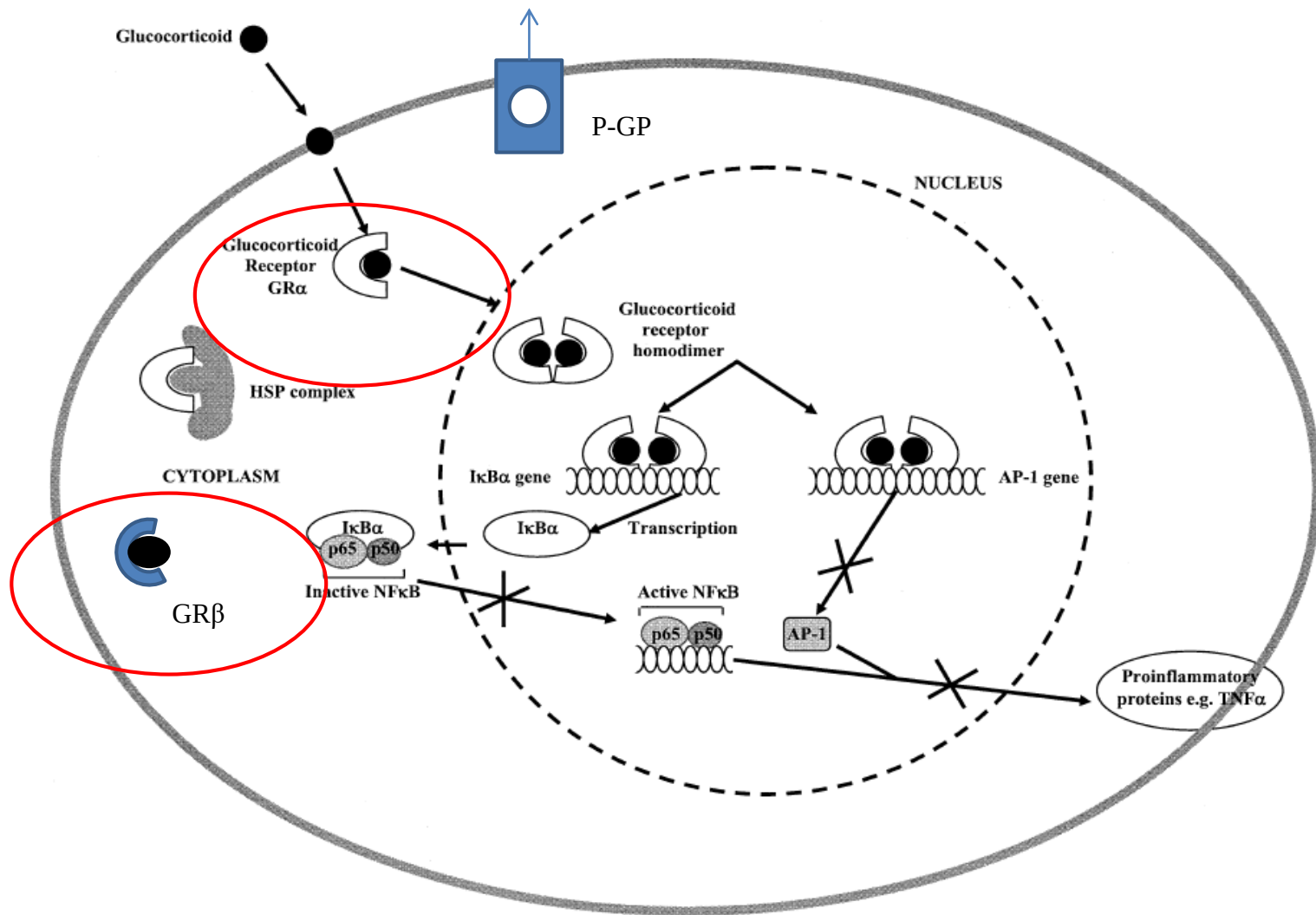
Farmakokinetika

- ❑ Trasport (přes buněčné membrány)
- ❑ Vazba proteinů v plazmě
- ❑ Metabolizmus (vylučování léčiva)

Farmakodynamika

- ❑ Enzymy
- ❑ **Receptory**
- ❑ Iontové kanály
- ❑ Cytokiny

GK receptor



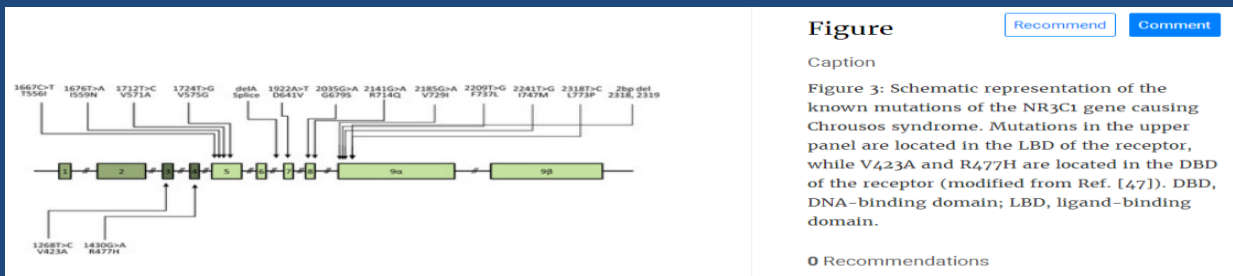
GR mutace

Popsáno 20 mutací GR

- ❑ spojených s poruchou navázání ligandu na receptor
- ❑ poruchou transportu komplexu do jádra
- ❑ poruchou transaktivace

Nicolaides NC, et al. Eur J Clin Invest 45(5) (2015) 504-14.

Vitellius G, et al., Hum Mutat (2016).



SNPs GKR – obecný klinický význam

- ❑ GR SNP **ER22/23EK**: relativní GK rezistence – dlouhověkost, snížení prevalence demence
- ❑ SNP **N363S**: rozšířená senzitivita na GK – nárůst LDL, BMI, CVD
- ❑ SNP **BclI**: GK senzitivita – zvýšená tuková masa, M. Crohn, deprese
- ❑ SNP lokalizovaný na **exonu 9beta**: GC rezistence, zvýšení zánětlivých parametrů, kardiovaskulární choroby, RA

Genetické polymorfizmy

```
graph TD; A[Genetické polymorfizmy] --> B[Farmakokinetika]; A --> C[Farmakodynamika];
```

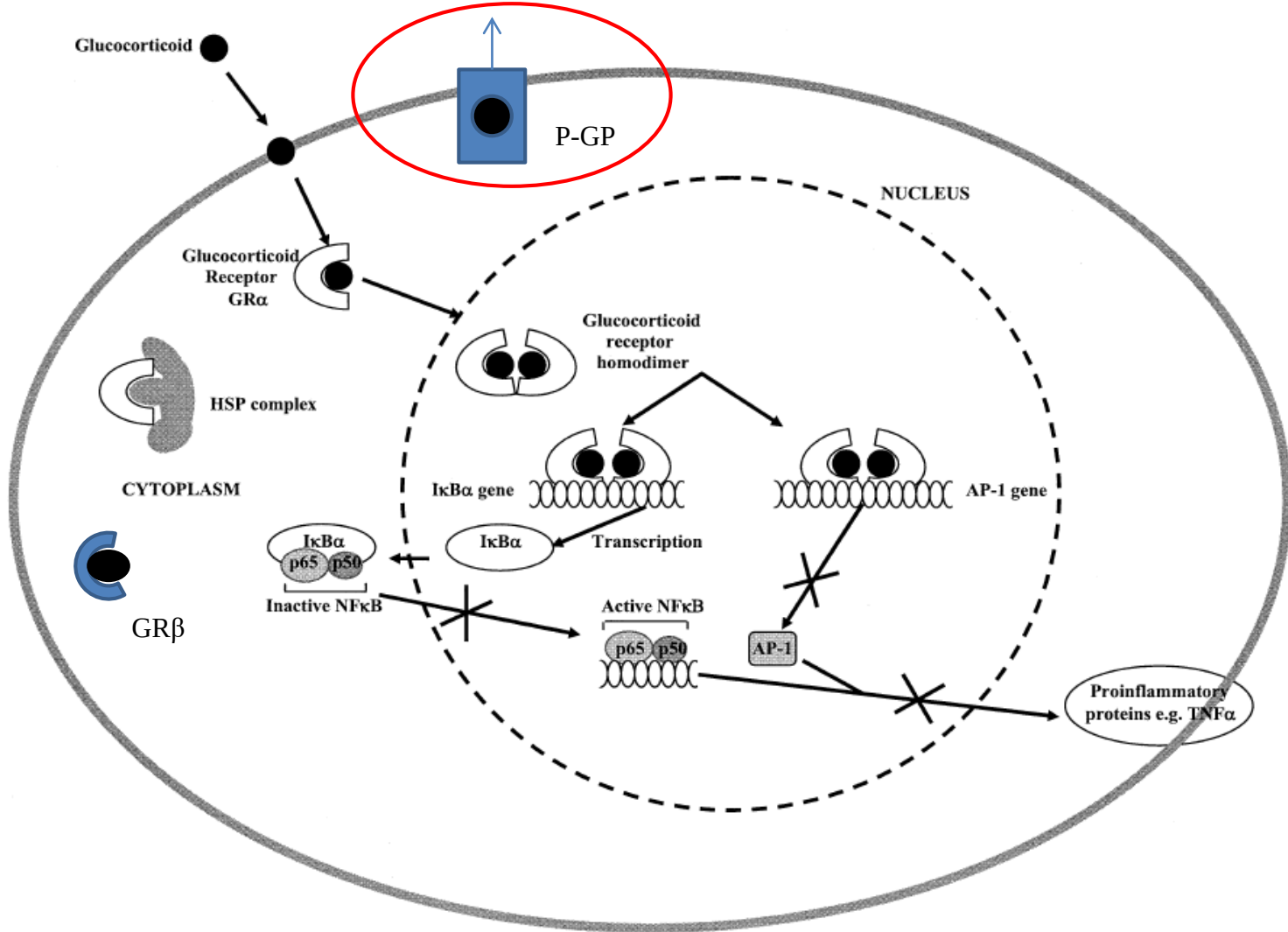
Farmakokinetika

- **Trasport (přes buněčné membrány)**
- Vazba proteinů v plazmě
- Metabolizmus (vylučování léčiva)

Farmakodynamika

- Enzymy
- Receptory
- Iontové kanály
- Cytokiny

Efluxní transportér GK



Efluxní transporter

- P glykoprotein – kódovaný ABCB1 (MDR1) genem – nejlépe prostudované SNPs
- Multi-drug resistance MDR1

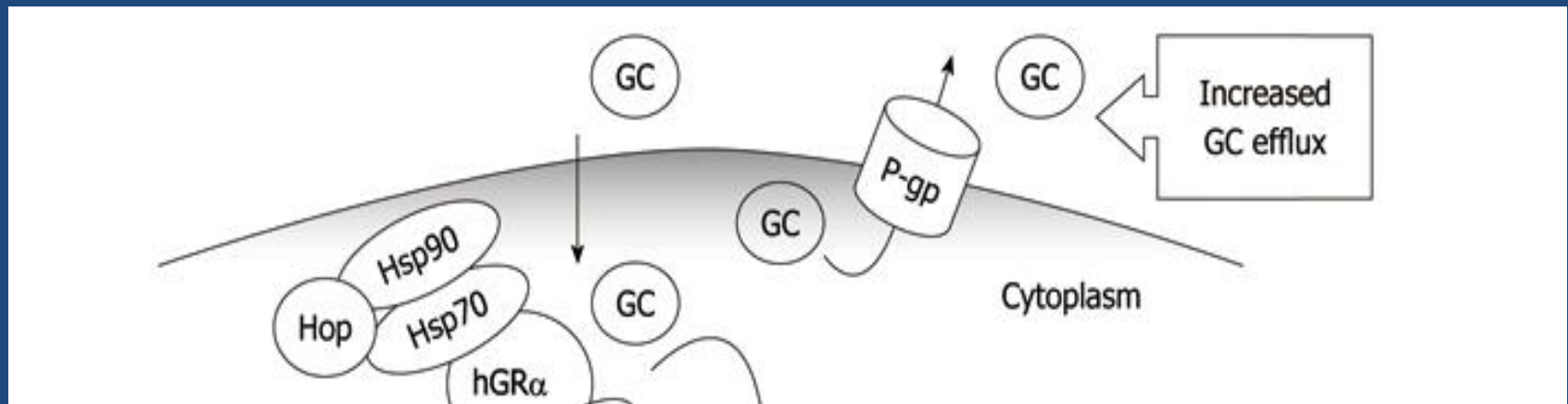


Table 2. Substrates of P-glycoprotein

Substrates of P-glycoprotein		
Anticancer Drugs	Immunosuppressants	Calcium Channel Blockers & metabolites
Actinomycin	Cyclosporin A	Diltiazem
Etoposide	Tacrolimus	Mibefradil
Docetaxel	Rapamycin	Nicardipine
Doxorubicin	Steroids	Vera-pamil
Daunorubicin	Aldosterone	N-dealkylvera-pamil
Epirubicin	Dexamethasone	N-dealkylnorvera-pamil
Etoposid	Estradiol	H1-antihistamines
Irinotecan	Hydrocortisone	Fexofenadine
Mitomycin C	Antiemetics	Terfenadine
Mitoxantron	Domperidon	H2-antihistamines
Paclitaxel (Taxol)	Ondansetron	Cimetidine
Tamoxifen	Hypolipidemics	Ranitidine
Temiposide	Atorvastatin	Opiates
Teniposid	Lovastatin	Morfium
Topotecan	Antibiotics	Loperamid
Vinblastine	Erythromycin	Others
Vincristine	Levofloxacin	Debrisoquine
Vindesine	Sparfloxacin	Fenytone
Cardiotonics	β blockers	Rifampin
Antiarrhythmics	Celiprolol	Amitriptyline
Digoxin	Talinolol	Losartan
Digitoxin		Emetin
Chinidin		Colchicine
Amiodaron		
HIV protease inhibitors		
Amprenavir		
Indinavir		
Nelfinavir		
Sequinavir		
Ritonavir		

Genetické polymorfizmy

```
graph TD; A[Genetické polymorfizmy] --> B[Farmakokinetika]; A --> C[Farmakodynamika];
```

Farmakokinetika

- ❑ Trasport (přes buněčné membrány)
- ❑ Vazba proteinů v plazmě
- ❑ Metabolizmus (vyučování léčiva)

Farmakodynamika

- ❑ Enzymy
- ❑ Receptory
- ❑ **Iontové kanály**
- ❑ Cytokiny

Long QT syndrome

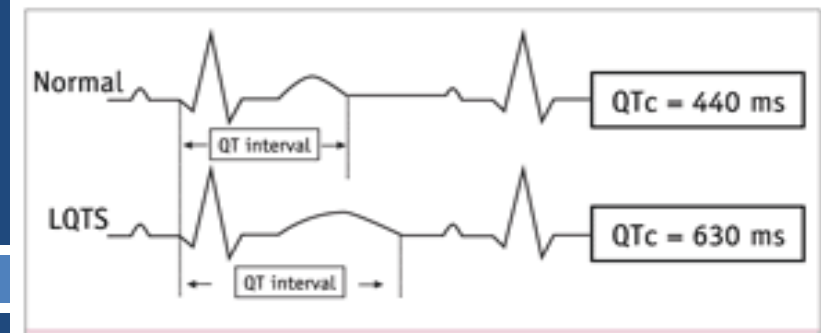


TABLE 1. Genes Involved in the Long QT Syndrome

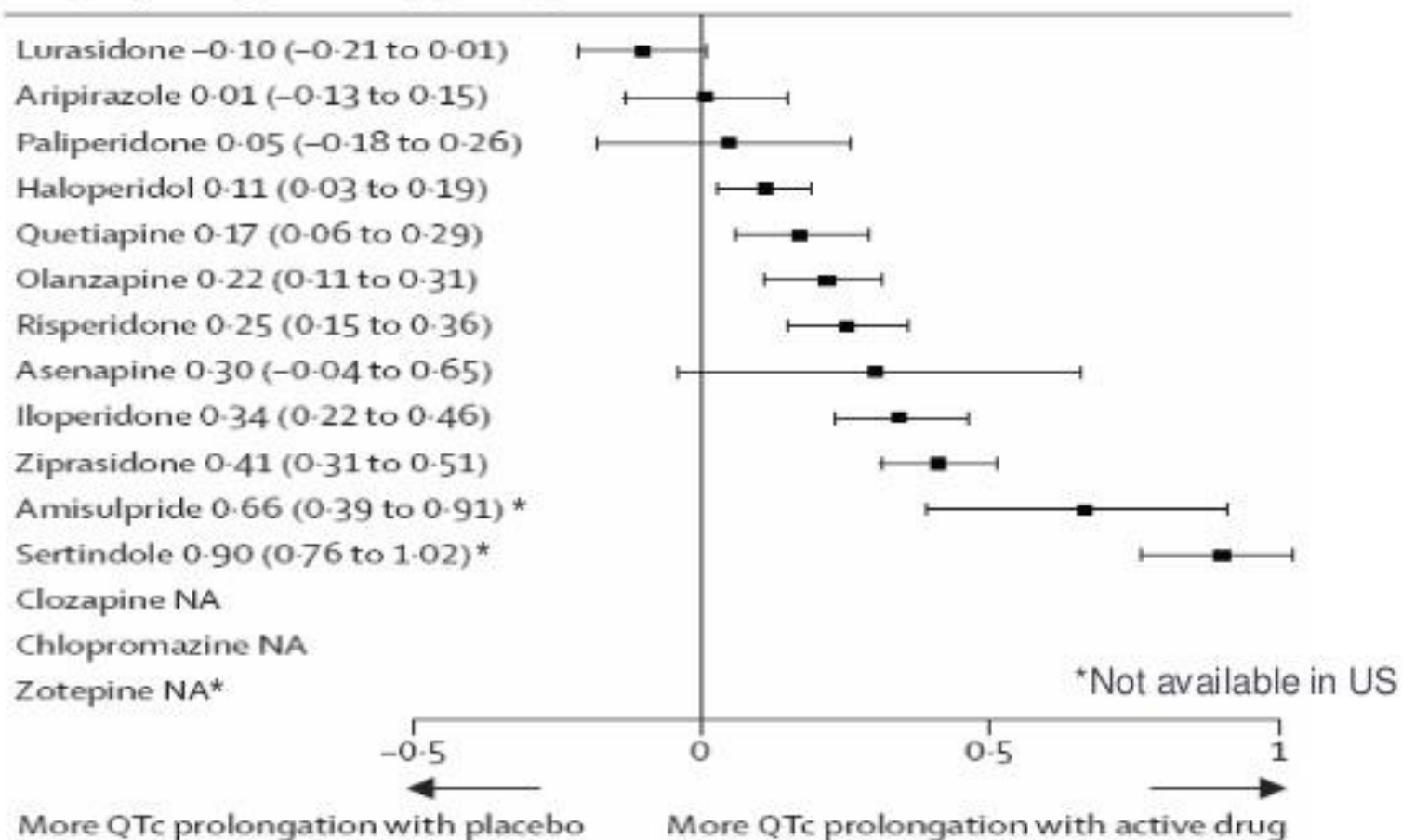
Type	Locus	Gene	Protein	Current	Effect	Frequency, %
Romano-Ward (autosomal dominant)						
LQTS1	11p15.5	<i>KCNQ1/KVLQT1</i>	Principal, I_{Ks} α -subunit	K	↓	30-35
LQTS2	7q35-36	<i>KCNH2/HERG</i>	Principal, I_{Kr} α -subunit	K	↓	25-30
LQTS3	3p21-p24	<i>SCN5A</i>	Principal, I_{Na} α -subunit	INa	↑	5-10
LQTS4	4q25-q27	<i>ANKB</i>	Accessory, ankyrin- β	Na/Ca	↑	<1
LQTS5	21q22.1	<i>KCNE1/minK</i>	Accessory, I_{Ks} β -subunit	K	↓	<1
LQTS6	21q22.1	<i>KCNE2/MIRP1</i>	Accessory, I_{Kr} β -subunit	K	↓	<1
LQTS7 ^a	17q23	<i>KCNJ8</i>	Principal, K_{ATP} α -subunit	K	↓	<1
LQTS8 ^b	12p13.3	<i>CACNA1</i>	Principal, $C_{av}1.2$ α -subunit	Ca type L	↑	<1
LQTS9	3p25	<i>CAV3</i>	Accessory, caveolin 3	Na	↑	<1
LQTS10	11q23	<i>SCN4B</i>	Accessory, I_{Na} β 4-subunit	Na	↑	<1
Jervell-Lange-Nielsen (autosomal recessive)						
JLN1	11p15.5	<i>KCNQ1/KVLQT1</i>	Principal, I_{Ks} α -subunit	K	↓	>90.5
JLN	21q22.1	<i>KCNE1/minK</i>	Accessory, I_{Ks} β -subunit	K	↓	<0.5

^aAndersen-Tawil Syndrome

^bTimothy syndrome

QTc prolongation

E QTc prolongation OR (95% CrI)



Genetické polymorfizmy

```
graph TD; A[Genetické polymorfizmy] --> B[Farmakokinetika]; A --> C[Farmakodynamika];
```

Farmakokinetika

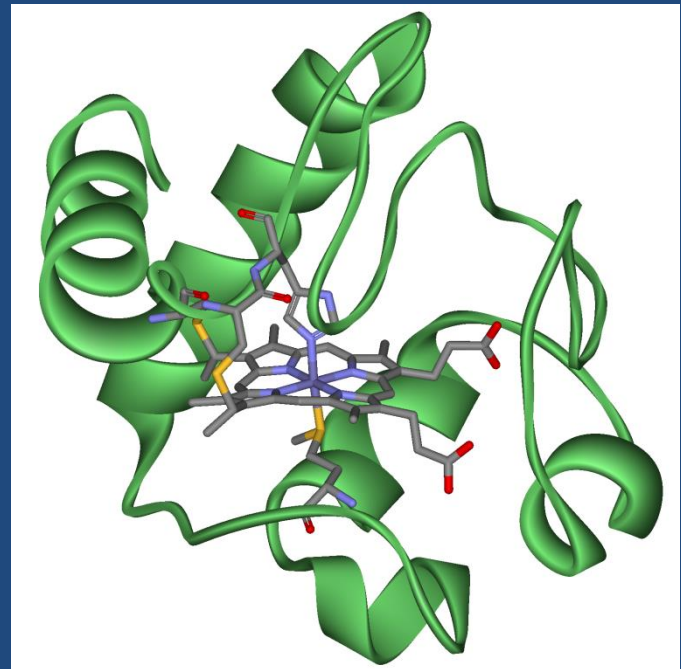
- ❑ Trasport (přes buněčné membrány)
- ❑ Vazba proteinů v plazmě
- ❑ **Metabolismus (vylučování léčiv)**

Farmakodynamika

- ❑ Enzymy
- ❑ Receptory
- ❑ Iontové kanály
- ❑ Cytokiny

Příklady genetických polymorfizmů s vlivem na farmakokinetiku

- ❑ **Cytochrom** (CYP) je označení pro bílkoviny vázané na membrány a obsahující ve své molekule hemové skupiny, které zajišťují přenos elektronů tak, že se navázané ionty železa střídavě redukují a oxidují z Fe^{2+} na Fe^{3+} a zpět.



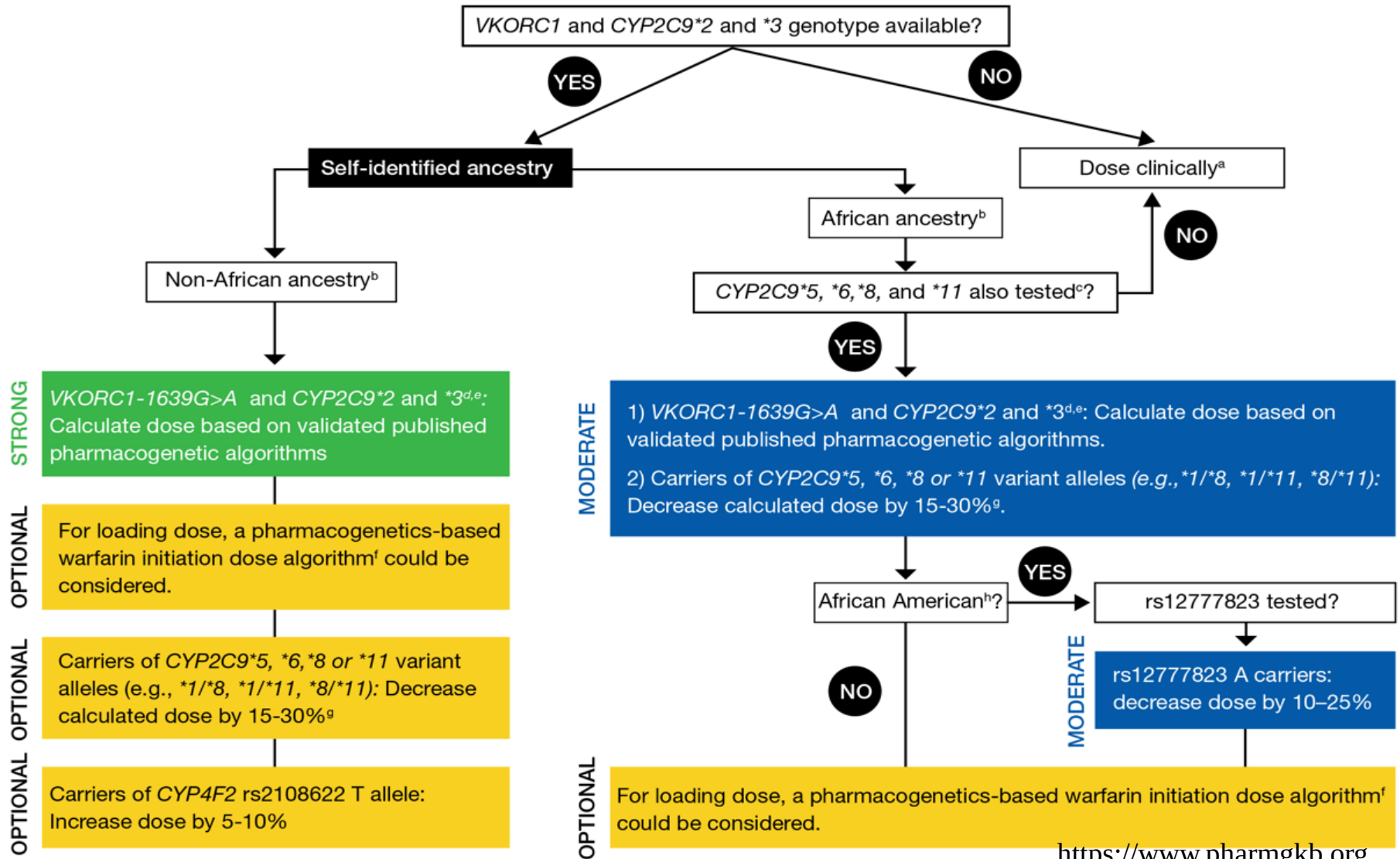
Příklady CYP, jejichž polymorfizmy mají vliv na outcome léčby

Gene product	Drugs	Response affected
CYP2C9	Tolbutamide, warfarin, phenytoin, NSAIDs	Anticoagulant effect of warfarin
CYP2C19	Mephenytoin, omeprazole, hexobarbital, mephobarbital, propranolol, proguanil, phenytoin, clopidogrel	Peptic ulcer response to omeprazole, CVS events after clopidogrel
CYP2D6	B-blockers, antidepressants, antipsychotics, codeine, debrisoquine etc	Tardive dyskinesia from antipsychotics, narcotic side effects, codeine efficacy, imipramine dose requirement, B-blocker effect
CYP3A4/3A5/3A7	Macrolides, cyclosporine, tacrolimus, Ca ²⁺ channel blockers, midazolam, steroids etc	Efficacy of immunosuppressive effects of tacrolimus

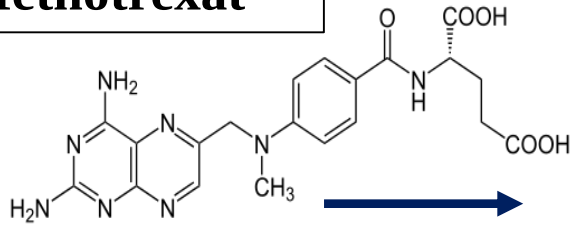
Vliv složek potravy na aktivitu CYP

- Grapefruit inhibuje aktivitu cytochromů kompetitivní inhibicí, ireverzibilní inaktivací, může zvýšit koncentraci léčiv, kofeinu o 31%
- CYP2E1 – indukovaný ethanolem, acetonem, hladověním, aktivuje nitrosaminy na reaktivní karcinogeny, paracetamol na toxický metabolit
- Většina karcinogenů vyžaduje bioaktivaci → nebezpečnost karcinogenů závisí na aktivaci a detoxikaci
- Ovoce a zelenina inhibují enzymy karcinogeneze

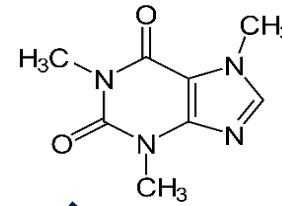
Farmakogenetika warfarinu



Methotrexat

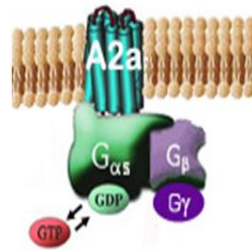


Caffeine

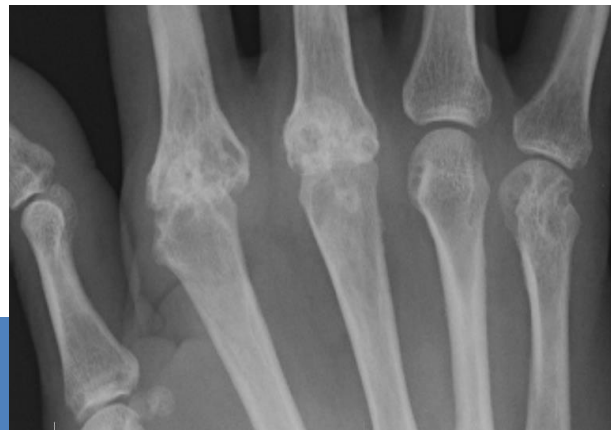


Release
stimulation

Adenosine receptor A2a
polymorphisms



Antiinflammatory effect



Rheumatoid
arthritis

Farmakogenetika v anestézii

- **Maligní hypertemie** – 1:15 000 dochází k maligní hypertemii. Farmakogenetické studie prokázaly variabilitu v genu pro ryanodinový receptor Ca kanálu.
- **Halothanem** indukovaná hepatitida je výsledkem imunologické odezvy na jeho metabolity, které jsou zpracovávány cytochromem CYP2E1. Vyskytuje se přibližně u 1:10 000 pacientů.
- Nalezeny etnické rozdíly v síle účinku a jeho délce u svalového relaxancia **rocuronia**– Rakouska, Ameriky (bílí) a Číny (Číňané kmene Han).
- Palmer SN, Giesecke NM, Body SC. Pharmacogenetics of Anesthetic and Analgesic Agents. Anesthesiology 2007; 102: 663–671.

Farmakogenetika v anestézii

- **Sevofluran** - evropští židé mají nízkou minimální alveolární koncentraci (MAC) – 1,9 % (rozptyl 1,81–1,99 %), nejvyšší měli kavkazští židé – 2,32 % (2,27–2,41 %).
- Rozdíly v MAC mezi jednotlivými skupinami představovaly až 24 %.

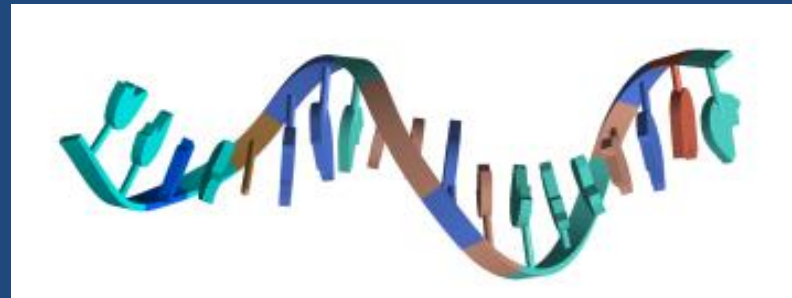
Farmakogenetika v anestézii

- ❑ Citlivost na akutní i chronickou bolest ovlivňují mutace v μ -opiátových receptorech nebo v **melanokortinovém receptoru**.
- ❑ Stamer UM, Stüber F. Genetic factors in pain and its treatment. Curr Opin Anaesthesiol 2007; 20: 478–484.
- ❑ U **zrzavých** lidí s mutací melanokortinového receptoru dochází ke zvýšení citlivosti na termální bolest, a jsou více rezistentní na subkutánní aplikaci lidokainu. Zrzavé ženy potřebují o 19 % vyšší koncentraci desfluranu k potlačení pohybů na nociceptivní elektrické stimuly.
- ❑ Liem EB, Lin CM, Suleman MI, et al. Anesthetic requirement is increased in redheads. Anesthesiology 2004; 101: 279–283.

mikroRNA regulují expresi genů

- „zralé“ mikroRNA - jsou jednovláknové řetězce o délce 22-24 nukleotidů
- nekódující RNA regulují expresi genů - jsou senzitivní k vnějším faktorům

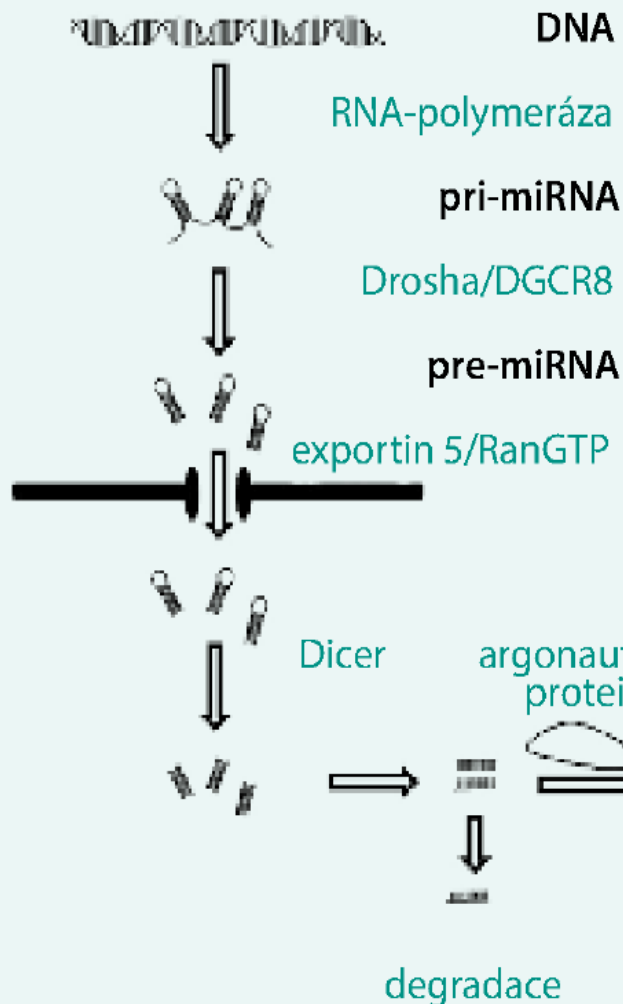
- 1993 první mikroRNA **lin-4** při studiích *Caenorhabditis elegans*



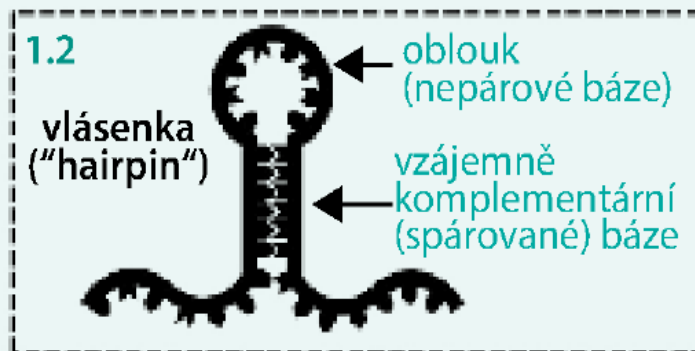
Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. Cell 1993;75(5):843-54.

Biogeneze a funkce mikroRNA

1.1



1.2



plná vazba

degradace

částečná
vazba

blok translace

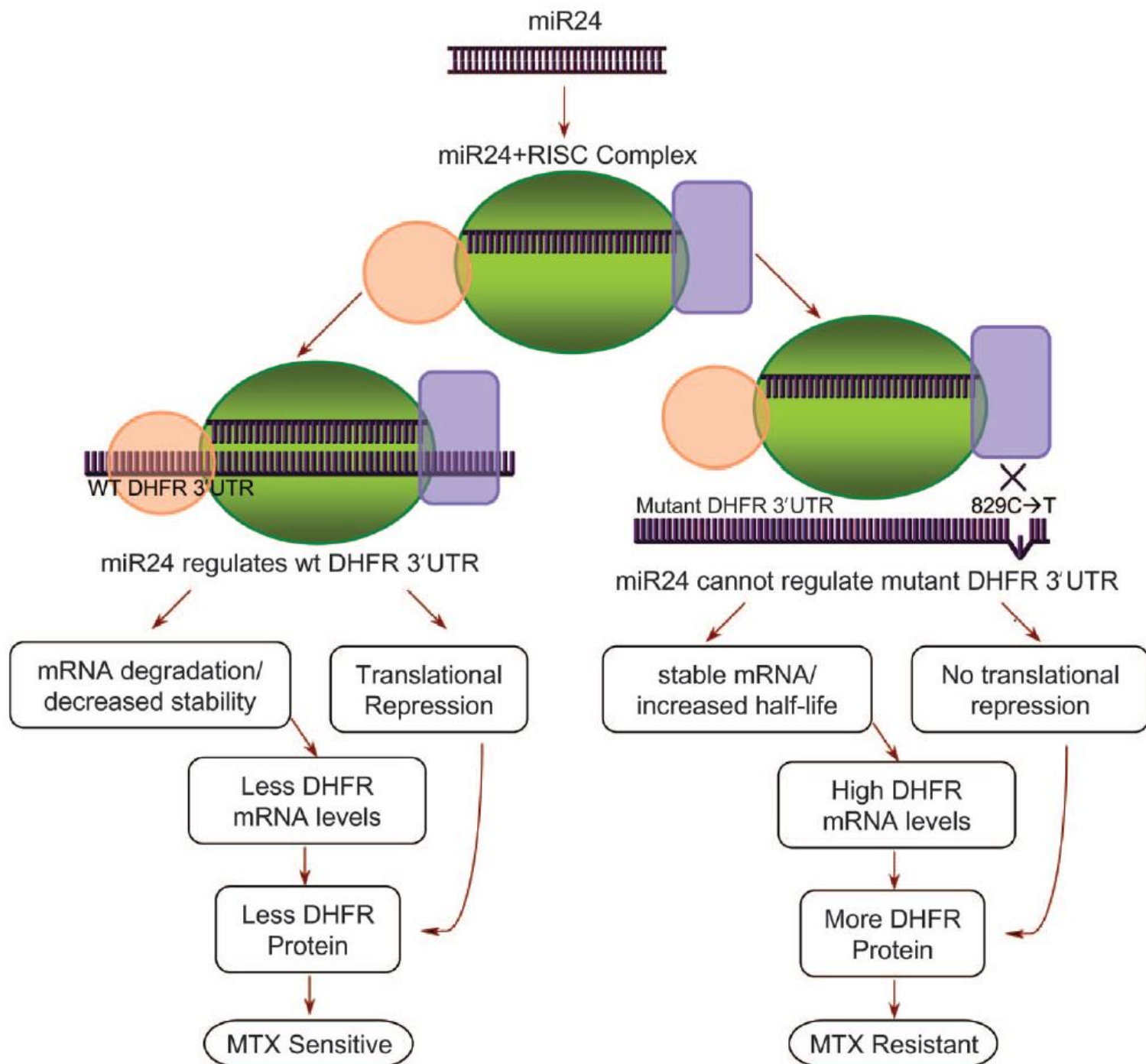
Funkce mikroRNA

- **Vztah mikroRNA k fyziologickým dějům:** krvevorbě, sekreci inzulínu, vývoji nervové soustavy
- Vztah některých mikroRNA k **nádorovému bujení, kardiomyopatii, autoimunitních nemocí,..**
- **vývoj léků** - mikroRNA mohou mít také potenciální terapeutický efekt.

□ [Moss EG](#). MicroRNAs: hidden in the genome. [Curr Biol](#) 2002; 12(4):R138-40.

mikroRNA a farmakogenetika

- MikroRNA mají schopnost ovlivnit geny relevantních ve farmakogenetice.
- To může ovlivnit rezistenci nebo senzitivitu na léčivo.



Závěr

- ❑ Část SNPs využitelná v klinické praxi
- ❑ Klinik by měl užívat personalizovaný přístup.
- ❑ SNPs zapojené ve farmakogenetice mají dopad na zdraví jedince (onkologická, kardiovaskulární onemocnění), interagují s potravinami.
- ❑ Farmakogenetika by neměla vést k „nihilizmu“, ale ostražitosti a hledání odpovědi na otázky.
- ❑ Prostor pro výzkum v anesteziologii a intenzivní medicíně (www.pharmgkb.org)