

Genetické testování je dostupné i pro české pacienty

Nový pohled na farmakoterapii

Slavnostní zahájení klinického provozu systému genetického testování AmpliChip CYP450 proběhlo 15. června ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze. Jedná se o první diagnostický test ve střední Evropě umožňující detekci genetických odchylek, které mohou mít vliv na účinnost léčby či výskyt nežádoucích účinků.

Podle zahraničních statistik trpí vážnými nežádoucími účinky léků asi 7 % hospitalizovaných pacientů, zhruba 0,3 % hospitalizovaných pacientů v přímém či nepřímém důsledku nežádoucích účinků léků zemře. Vztaženo na situaci v České republice to může znamenat, že z celkového počtu 2,1 milionu každoročně hospitalizovaných se u více než 100 tisíc pacientů objeví nežádoucí účinky a nelze vyloučit, že v jejich důsledku dojde i k úmrtí. Ve velké většině nejde o zanedbání péče, nedbalost nebo

podání nesprávného léku v nesprávné dávce. Jedná se o nepředvídatelnou reakci pacienta na lék podaný ve správné indikaci a v obvyklé a ověřené dávce.

Na druhou stranu jsou všem lékařům známy stovky případů, kdy ani „megadávky“ nevedly k terapeutické odpovědi. Proč?

Za všechno mohou genetické variace

Přesněji řečeno změny v genech kódující enzymy přeměňující léky, z nichž nejvýznamnější je

cytochrom P450. Dva klíčové geny komplexu cytochromu P450, geny CYP2D6 a CYP2C19, ovlivňují metabolismus asi 30 % všech současných léčiv (viz příklady v tabulce). Odchylky v těchto dvou genech se projeví ve fenotypu různě rychlým metabolismem podaného léčiva. Tyto geny se jen velmi málo indukují, a tak genotyp významně odpo-
| 3



Nový pohled na farmakoterapii

Dokončení ze str. 1

AmpliChip CYP450 test – prevence omylů

Podle doposud vžitě praxe (a nemohlo tomu být jinak) se pacientovi podal lék standardní dávkou. Naprostá většina pacientů lék snášela bez výraznějších potíží – až na výjimku několika procent, u nichž se projevil nežádoucí účinek, a několika desetin procenta, kteří v souvislosti s podáním léku zemřeli.

Testovací systém AmpliChip CYP450 rozeznává 29 známých polymorfismů genu CYP2D6, včetně duplikace a delecce genu, a dva hlavní polymorfismy genu CYP2C19.

U genu CYP2C19 hovoříme o fenotypu pomalého metabolizéra (se sníženou enzymovou aktivitou) a extenzivního metabolizéra („normální“ enzymová aktivita). Na více fenotypických subtypů umožňuje tato metoda rozdělit nositele variant genu CYP2D6: pomalý (žádná enzymová aktivita), střední (snížená enzymová aktivita), extenzivní („normální“) a ultra-rychlý (vyšší).

AmpliChip CYP450 nabízí též zpřesnění predikce fenotypu identifikací duplicit konkrétní genové alely CYP2D6, což je velmi důležité při diagnostice tzv. „ultra-rychlých“ metabolizérů. Ti v případě, že přípravek je účinný již v podané formě, nedosahují terapeutických koncentrací v séru a léčba u nich není efektivní. Avšak je-li těmto pacientům podán prekursor účinné látky, v důsledku rychlé přeměny může být dosaženo v krátké době až toxických koncentrací, které vedou k vystupňovaným nežádoucím účinkům.

Výsledek testu je nazýván „předpokládaný fenotyp“, protože výsledný metabolismus léku může být modifikován dalšími faktory a vlivy z vnějšího prostředí (strava, užívání dalších léků apod.).

Technologie budoucnosti

AmpliChip CYP450 test je prvním mikrodetektorovým farmakogenomickým systémem. Jde o malý skleněný čip, v němž se spojuje technologie Roche PCR (polymerázová řetězová reakce) a mikrodetektorová technologie Affy-

metrix. Detekce genových variant se provádí z krevního vzorku odebraného na pracovišti nejen v českých zemích. Laboratoř ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze, kde se krevní vzorky zpracovávají, bude totiž vyšetření provádět i pro okolní země.



Profesor Zima: „Pracujeme na seznamu léků, jejichž užití bude podmíněno stanovením genových odchylek CYP450.“

Prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc., přednosta Ústavu klinické chemie a laboratorní diagnostiky I. LF UK a VFN, kde je od 15. června AmpliChip CYP450 v provozu, o nové technologii MT řekl: „Dlouhodobý výzkum v oblasti využití znalosti lidského genomu, a to konkrétně v diagnostice genových odchylek, konečně přináší první konkrétní výsledky. AmpliChip CYP450, který je schválen FDA a má označení CE pro trh zemí Ev-

ropské unie, umožňuje detekci genů, které ovlivňují metabolismus zhruba 30 % současných léků, a je přínosem nejen pro vědecké účely, ale i pro rutinní medicínu. V nejbližší době sice nebude vzhledem k ekonomickým nákladům dostupný v primární zdravotní péči, avšak v budoucnosti bude jeho zavedení do praxe znamenat nejen omezení výskytu nežádoucích účinků, ale i snížení nákladů na léčbu cíleným dávkováním léků.“

V příštích letech se očekává rozvoj technologií genomové diagnostiky v oblasti onkologie, konkrétně se jedná o oblast studia leukémií. V horizontu několika let se objeví i metodiky vedoucí k identifikaci genů pro zvýšené riziko kardiovaskulárních chorob, obezity a dalších onemocnění.

Závěrem lze shrnout, že personalizovaná medicína (o které jsme psali již v nultém čísle MT) není jen na dohled – máme ji přímo v rukách. Je pouze otázkou času, i když pravděpodobně spíše v řádu desetiletí než let, kdy náš systém léčby na principu pokusů a omylů bude představovat postup non lege artis. Přejde doba, kdy podání léku bez „souhlasu“ genetické „smart karty“ bude považováno za hrubé porušení léčebných standardů.

miš; foto Pavel Khol