

**ФАРМАКОГЕНЕТИКА И ФАРМАКОГЕНОМИКА:
ГЕНЕТИЧНИ ПОЛИМОРФИЗМИ НА ЛЕКАРСТВА-МЕТАБОЛИЗИРАЩИТЕ ЕНЗИМИ
И НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ТРАНСПОРТЕРИ**

С. Вълчева-Кузманова

Катедра по предклинична и клинична фармакология и токсикология, Медицински университет – Варна

**PHARMACOGENETICS AND PHARMACOGENOMICS: GENETIC POLYMORPHISMS
OF DRUG-METABOLIZING ENZYMES AND DRUG TRANSPORTERS**

S. Valcheva-Kuzmanova

Department of Preclinical and Clinical Pharmacology and Toxicology, Medical University – Varna

Резюме:	Фармакогенетиката изучава генетичната основа на вариациите в лекарствения отговор. Генетичният полиморфизъм може да повлиява фармакокинетиката на лекарствата, прицелните молекули на лекарствено действие или изявата на болестно състояние. В настоящия обзор се разглеждат някои от генетичните полиморфизми на лекарства-метаболизиращите ензими и на лекарствените транспортери, които обуславят вариабилност във фармакокинетиката на лекарствата и респективно, вариабилност в лекарствените ефекти (терапевтични и нежелани лекарствени реакции).
Ключови думи:	генетични полиморфизми, лекарства-метаболизиращи ензими, лекарствени транспортери
Адрес за кореспонденция:	<i>Доц. д-р Стефка Вълчева-Кузманова, дм, Катедра по предклинична и клинична фармакология и токсикология, Медицински университет, ул. „Марин Дринов“ № 55, 9002 Варна, тел. 052 677078, e-mail: stefkavk@yahoo.com</i>
Summary:	Pharmacogenetics is the study of the genetic basis for variation in drug response. Genetic polymorphisms can influence the pharmacokinetics of drugs, the target molecules of drug action or the manifestation of a disease. In this review, there are considered some of the genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes and drug transporters which determine variations in drug pharmacokinetics, and respectively, variations in drug effects (therapeutic and adverse effects).
Key words:	genetic polymorphisms, drug-metabolizing enzymes, drug transporters
Address for correspondence:	<i>Assoc. Prof. Stefka Valcheva-Kuzmanova, MD, PhD, Department of Preclinical and Clinical Pharmacology and Toxicology, Medical University, 55 Marin Drinov Str., Bg – 9002 Varna, tel. +359 52 677 078, e-mail: stefkavk@yahoo.com</i>

Фармакогенетиката изучава генетичната основа на вариациите в лекарствения отговор. Тя дава отговор на въпроса как генетични фактори променят фармакокинетиката и фармакодинамиката на лекарствата. Основите ѝ са поставени преди повече от 50 години. Изключителният напредък в човешката геномика в края на 20-и век води до еволюцията на фармакогенетиката във фармакогеномика, която прилага инструменти за изследване на целия геном, за да оцени мултигенните детерминанти на лекарствения

отговор. В най-широк смисъл фармакогенетиката обхваща фармакогеномиката. Днес термините фармакогенетика и фармакогеномика се използват взаимно заменяемо и се отнасят за изучаване на приноса на наследствеността за вариациите в лекарствения отговор.

Видове фармакогенетични вариации. Генетичните полиморфизми могат да бъдат [12]:

1. фармакокинетични – на лекарства-метаболизиращи ензими и на лекарствени транспортни протеини (транспортери);

2. на прицелни молекули на лекарствено действие (ензими и рецептори);

3. болест-променящи, т.е. променящи риска от фенотипна изява на болест в присъствие на лекарство.

Вариабилността в гените, кодиращи лекарства-метаболизиращи ензими (табл. 1) и лекарствени транспортери (табл. 2), повлиява лекарс-

твените концентрации и по този начин може да се получи по-голям от очаквания характерен лекарствен ефект, по-малък от очаквания и дори липсващ лекарствен ефект, по-голяма от обичайната токсичност на лекарствата или изява на неочаквани нежелани лекарствени реакции.

Таблица 1. Примерни генетични полиморфизми на лекарства-метаболизиращи ензими и повлиявани от тях лекарства

Ензим	Лекарства
CYP2D6 (дебризохин хидроксилаза)	Бета-блокери, антидепресанти, антипсихотични лекарства, антиаритмични лекарства, опиоидни аналгетици
CYP2C9	Орални антикоагуланти, сулфанилурейни антидиабетични лекарства, фенитоин
CYP2C19 (мефенитоин хидроксилаза)	Инхибитори на протонната помпа, фенитоин
N-ацетилтрансфераза тип 2 (NAT2)	Изониазид, сулфонамиди
Бутирилхолинестераза (BCHE)	Суксаметониум
Тиопуринметилтрансфераза (TPMT)	6-меркаптопурин (6-PM)
Дихидропиримидин дехидрогеназа (DPYD)	5-флуороурацил (6-FU)
Уридиндифосфат глюкуронилтрансфераза 1A1 (UGT1A1)	Иринотекан

Таблица 2. Примерни генетични полиморфизми на лекарствени транспортери и повлиявани от тях лекарства

Лекарствен транспортер	Лекарства
ABCB1 (MDR1, P-gp)	Антинеопластични лекарства, HIV протеазни инхибитори, нортриптилин
ABCC2	Иринотекан
ABCG2	Антинеопластични лекарства
SLC15A1 (PEPT1)	Бета-лактамни антибиотици, ACE инхибитори
SLC22A1/OCT1	Метформин
SLCO1B1/OATP-C	Статини, рифампицин, репаглинид
SLCO2B1/OATP-B	Естрон-3-сулфат

ГЕНЕТИЧНИ ПОЛИМОРФИЗМИ НА ЛЕКАРСТВА-МЕТАБОЛИЗИРАЩИТЕ ЕНЗИМИ

Суперфамилията на цитохром P450 включва множество изоензими. В наименованията на изоензимите участват буквено-цифрени означения. Например за CYP2D6 те са: CYP (цитохром P450), 2 (фамилия), D (субфамилия), 6 (ензим/ген). При означаване на гена, кодиращ съответния ензим, алелът се означава с *, като дивият алелен вариант е *1 (CYP2D6*1).

Вариациите в кодиращите ензимите гени могат да премахнат, да намалят или да увеличат експресията и активността на ензима. Индивидите с два алела за "нормална" ензимна функция се означават като хомозиготни екстензивни метаболитатори (хомозиготни EM) или "див тип". Индивидите с два вариантни алела, имащи за резултат неактивен или липсващ ензим, са "лоши" метаболитатори (ЛМ). Има и интермеди-

рен метаболитиращ фенотип с намалена функция, което обикновено е резултат от присъствието на един вариант и един нормален алел (хетерозиготни EM). Интермедиерните и екстензивните метаболитатори обикновено общо се означават като екстензивни метаболитатори (EM). Дупликацията или мултипликацията на ген е идентифицирана само за CYP2D6 и може да доведе до ултрабърз метаболитизъм (УБМ).

CYP2D6. Пълната липса на CYP2D6 е установена за пръв път през 1975 г. при хора с прекалено изявени хипотензивни ефекти от дебризохин. При ЛМ в урината е високо съотношението на активното лекарство към окисления метаболит (4-хидроксидебризохин). CYP2D6 е най-широко изследваният ензим във връзка с полиморфизма и участва в елиминацията на 15-25% от лекарствата. Субстратите са силно липофилни бази и включват някои бета-блокери (карведилол, метопролол, пропранолол, тимолол), ан-

тидепресанти (трициклични – амитриптилин, имипрамин; селективни инхибитори на серотониновото обратно захващане – флуоксетин, пароксетин; други – мапротилин, миансерин), антипсихотични лекарства (хлорпромазин, халоперидол, тиоридазин, рисперидон), антиаритмични лекарства (пропафенон, мексилетин) и опиоидни аналгетици (кодеин, трамадол). Около 7-10% от европейците и 1% от китайците, японците и корейците са ЛМ. Установени са седем вариантни алела, които отговарят за ниската метаболитна активност. При европейците *CYP2D6**3, *4 и *5 кодират неактивен ензим и са най-честите варианти при ЛМ. Малък процент от индивидите са носители на дупликации на *CYP2D6*, като УБМ имат до 13 копия на активния ген [6].

При ЛМ има по-високи плазмени концентрации на активно лекарство и повишен риск от токсичност от антидепресантите и антипсихотичните лекарства, повишен ефект и прекомерна брадикардия от бета-блокери. Обратно, при УБМ има прекалено бърз клирънс и неефективност на антидепресантите.

При ЛМ кодеинът има намален аналгетичен ефект, тъй като той се метаболизира (около 10%) от *CYP2D6* до морфин, на който се дължи аналгетичният ефект [17]. По подобен начин и аналгетичният ефект на трамадол е по-слаб при ЛМ, тъй като е намалено превръщането му в метаболит, който обуславя този ефект.

CYP2C9 съставлява около 1/3 от общото чернодробно съдържание на цитохром P450 и участва в метаболизма на повече от 100 лекарства, включващи кумаринови антикоагуланти (варфарин, аценокумарол), сулфанилурейни препарати, някои нестероидни противовъзпалителни средства. Много варианти на *CYP2C9* ген обуславят намалена ензимна активност, като *CYP2C9**3 и в по-малка степен *2 имат най-голямо клинично значение. При европейците около 20% са носители на *CYP2C9**2 и около 12% – на *CYP2C9**3. Малка част от индивидите (~ 0.4% от европейците) са хомозиготни за *CYP2C9**3 и имат най-малка способност да метаболизират субстратите. Генотипове *CYP2C9**2/*2 и *2/*3 също предизвикват съществена редукция в метаболизма. *CYP2C9**2 или *3 са редки при афроамериканската и азиатската популация, където дивият тип се среща при 95% от населението.

Кумариновите антикоагуланти аценокумарол и варфарин са S- и R-енантиомери. Ефектът на варфарин се дължи основно на S-енантиомера, който е 3 до 5 пъти по-мошен от R-енантиомера и предизвиква 60-70% от общия антикоагулантен ефект. S-варфарин се метаболизира основно (~ 80%) от *CYP2C9*, докато R-варфарин се метабо-

лизира главно от *CYP3A4* и *CYP1A2*. *CYP2C9**2 и *3 предизвикват намален клирънс на варфарин и респективно необходимост от намалени дози [20]. *CYP2C9* има подобно, но по-малко влияние върху ефекта на аценокумарол. Причината за това е, че той метаболизира S-аценокумарол, който допринася малко за антикоагулантния ефект поради бърза елиминация, а R-аценокумарол, предизвикващ основния антикоагулантен ефект, се метаболизира от други ензими. За вариациите в отговора към варфарин и аценокумарол има още една важна причина: *VKORC1* ген, който кодира таргетния за тяхното действие ензим – витамин К епоксид редуктаза.

CYP2C9 е важен за метаболизма на сулфанилурейните антидиабетни лекарства [21]. Носителството на *CYP2C9**3 (но не на *CYP2C9**2) допринася за намаления клирънс на глибенкламид и глимепирид. Това е свързано с повишен риск от хипогликемия.

Присъствието на поне един от алелите *CYP2C9**2 или *CYP2C9**3 изисква намаляване на дозата на фенитоин с 1/3 [18]. Носителите на тези алели са предразположени към централно-нервна токсичност от фенитоин (атаксия, нистагъм). Освен това други гени могат да повлияват резултата от приложението на фенитоин. Полиморфизмът на *ABCB1* (C3435T), който кодира лекарствения транспортер P-glycoprotein, има слаба корелация с фенитоиновата плазмена концентрация, докато полиморфизмите в гена (*SCN1A*), кодиращ таргетните за фенитоин Na⁺ канали, имат значение за дозовите нужди.

CYP2C19 е исторически известен като мефенитоин хидроксилаза. През 1979 г. е идентифициран първият ЛМ на мефенитоин. Честотата на ЛМ е 13-23% при азиатците, 1-8% при европейците, а при чернокожите африканци липсва функциониращ ензим. Седем варианта (*2-*8) на *CYP2C19* ген са свързани с намалена ензимна активност поради продукция на неактивен ензимен протеин. Наскоро е установен и вариант *CYP2C19**17, който обуславя ултрабърз метаболизиращ фенотип [16] и не е много рядък (алелна честота 18% при шведите и етиопците и 4% при китайците). *CYP2C19* е отговорен за 80% от метаболизма на инхибиторите на протонната помпа (омепразол, ланзопразол) и има по-малко значение за метаболизма на барбитурати, диазепам, фенитоин, антидепресанти, тъй като те са субстрати и на други ензимни системи. При приложение на омепразол и ланзопразол стомашното рН е най-високо при ЛМ, по-ниско – при хетерозиготните ЕМ и най-ниско – при хомозиготните ЕМ. Освен това лекарствените режими за ерадикация на *Helicobacter pylori*, базирани на омепразол и ланзопразол, пре-

дизвикват в по-малка степен ерадикация при хомозиготните EM, отколкото при хетерозиготните EM и LM. Генотипизирането би могло да е от полза при незадоволителен ефект от обичайни дози инхибитори на протонната помпа [9]. По-високи дози са необходими при хомозиготните EM (например 40 mg вместо 20 mg омепразол).

N-ацетилтрансфераза тип 2 (NAT2). Вариацията в ацетилиращия капацитет е установена през 50-те години на миналия век, скоро след като антитуберкулозното лекарство изониазид се появява на пазара. Оказва се, че индивидите с по-голям риск от периферна невропатия екскретират повече непроменен изониазид в урината заедно с намалено количество ацетилиран метаболит (ацетилизониазид). Ензимът, отговорен за ацетилирането на изониазид, е N-ацетилтрансфераза тип 2 (NAT2), а генът за него е NAT2. NAT2 ацетилира също сулфонамиди и кофеин. По фенотип индивидите са бавни и бързи ацетилатори. Бавните ацетилатори са 40-70% от европейците и афроамериканците, 20% от китайците и 10% от японците. Установени са над 35 вариантни алела в NAT2 ген, които се дължат на нуклеотидни субституции. Три единични нуклеотидни полиморфизма (ЕНП) (C481T, G590A и G857A) най-често водят до бавен ацетилиращ фенотип при европейците и азиатците. Индивидите, които се фенотипизират като бавни ацетилатори, имат два алела с ниска активност, докато тези, фенотипизирани като бързи ацетилатори, имат един или два алела с висока активност (най-вероятно NAT2*4, който се счита, че е дивият тип).

При бързите ацетилатори могат да се очакват повече неуспехи в лечението с изониазид поради по-бързата му елиминация. Двата основни нежелани ефекта на изониазид са периферна невропатия и хепатотоксичност. Периферната невропатия се наблюдава по-често при бавните ацетилатори, докато връзката между ацетилаторния статус и хепатотоксичността остава неясна.

Алергичните реакции към сулфонамидите се наблюдават при около 3% от населението и могат да бъдат тежки. Почти всички такива реакции настъпват при бавните ацетилатори, които превръщат по-голяма част от лекарството в реактивни метаболити под действието на цитохром P450.

Бутирилхолинестераза (BCHE). Дефицитът на ензима BCHE (псевдохолинестераза) предразполага към значително удължаване на парализата от нервно-мускулния блокатор суксаметоний. BCHE се синтезира в черния дроб под контрол на BCHE ген и се разпределя на много места

в организма, включително в плазмата. Фенотипизирането може да се направи чрез определяне на ензимната активност в кръвна проба, без да е необходимо тест-лекарство, както е при цитохром P450. Сред европейците 96% са хомозиготни за най-обичайния (usual) BCHE алел (UU) и имат нормални количества ензим. Останалите 4% имат поне един абнормен алел, който предизвиква продукция на ензим с променен афинитет (A, F, S) или с намалено количество (K, J, S). Само малка част от хората (1 на 3500 или 0.03%) имат генотипове с тези алели, при които ензимната активност е достатъчно ниска да предизвика значимо удължаване на апнеята [7].

Суксаметоний е деполаризиращ нервно-мускулен блокатор с бързо настъпващо (45 сек) и кратко (2-6 мин) действие. Бързата хидролиза под действието на BCHE означава, че само малка част от интравенозната доза достига до нервно-мускулните синапси. При дефицит на BCHE, който се унаследява, апнеята продължава 20-40 мин и повече. Генотипизирането все по-често се прилага и е изместило традиционните фенотипизиращи тестове в някои страни [4]. Поради малката честота на явлението проспективното тестване преди използването на лекарството е оправдано само при родственици на пациенти с подозиран или доказан ензимен дефицит.

Тиопурин метилтрансфераза (TPMT) е цитозолен ензим, който катализира метилирането на 6-меркаптопурин (6-MP). 6-MP е цитотоксичен агент, който се прилага при остра детска лимфобластна левкемия и възпалителни чревни заболявания. Има още два пътя в метаболизма на 6-MP: ксантин оксидазата превръща 6-MP до неактивна тиопикочна киселина, докато хипоксантин гуанидин фосфорибозил трансферазата го превръща в тиоинозин монофосфат – прекурсор на активните тиогуанинови нуклеотиди. Ксантин оксидазната активност в хемопоетичните тъкани е пренебрежимо ниска и затова TPMT е главният инактивиращ ензим на 6-MP в тези тъкани. Генетичен полиморфизъм на TPMT е свързан с токсичността и терапевтичната ефикасност на 6-MP. Установени са поне 21 вариантни алела за TPMT ген, от които 17 водят до понижена TPMT активност. Най-често отговорни за дефицита на TPMT са TPMT*2, *3A и *3C.

Най-честият вариантен алел при европейците е TPMT*3A, при югоизточните азиатци и афроамериканците – TPMT*3C. Хомозиготите за вариантните алели (напр. TPMT*3A/*3A) имат незначителна TPMT активност, докато хетерозиготите (напр. TPMT*1/*3A) имат умерена активност, приблизително два пъти по-малка от тази при хомозиготите по дивия алел (TPMT*1/*1), който

имат висока (нормална) активност. Един от 300 европейци има незначителна TPMT активност, а един от 10 има междинна активност. Установени са също различен брой тандемни повторения в промоторния регион на TPMT ген. Въпреки че резултатите от *in vitro* изследвания показват, че тези полиморфизми са в обратна връзка с активността на TPMT, значението им не е ясно установено в клиничните проучвания.

Пациенти с дефицит на TPMT се нуждаят от редуция на дозата с цел предотвратяване на животозастрашаващата токсичност [2]. Дозите на 6-MP, които се понасят от хомозиготните пациенти с дефицит на TPMT, са 6-10% от дозите за хомозиготните пациенти с нормална ензимна активност. Чрез TPMT тестването могат да се открият малката част от пациентите (0.3–0.6%) с дефицит на ензима, които почти сигурно ще развият животозастрашаваща миелосупресия при използването на стандартни дози. Пациентите с нормална ензимна активност е по-малко вероятно да имат тежка токсичност, но могат да имат по-висок риск от рецидив на болестта. TPMT е лекарства-метаболизиращ ензим, за който е най-обосновано проспективното фармакогенетично тестване, потвърдено от фармакоикономически изследвания [22].

Доказателствата за други нежелани лекарствени реакции, свързани с TPMT активност или генотип, са по-малко ясни. Има връзка между TPMT дефицит и повишен риск от мозъчни тумори при детска остра лимфобластна левкемия и от кожен рак при пациенти с трансплантиран бъбрек. Високата TPMT активност може да предразполага към хепатотоксичност, която се дължи на хепатотоксичен метаболит и налага спиране на лечението.

Дихидропиримидин дехидрогеназа (DPYD) е ензим, който метаболизира 5-флуороурацил (5-FU) до неактивен метаболит 5,6-дихидро-5-флуороурацил. Намалената активност на DPYD може да доведе до натрупването на 5-FU и тежка токсичност като мукозит, неутропения, неврологични симптоми и смърт. Установени са над 40 полиморфизма на DPYD ген, като 3-5% от населението са хетерозигони и 0.1% – хомозиготни, за алели, обуславящи нарушена DPYD функция. Около половината от пациентите с тежка 5-FU токсичност носят DPYD*2A алел, който се среща при 1.8% от европейците и не е открит при египтяните и японците. При DPYD*2A има субституция в интрон 14 (G1A), водеща до образуване на непълен протеин. Независимо че DPYD полиморфизмът е свързан с тежка 5-FU токсичност, около 1/3 до 2/3 от пациентите с токсичност от лечението нямат молекулярна база за това.

Уридиндифосфат глюкуронилтрансфераза 1A1 (UGT1A1) принадлежи към суперфамилията от ензими, които катализират глюкуронирането на много липофилни ксенобиотици и ендогенни субстрати. Чрез глюкурониране хидрофобните съединения стават по-водоразтворими, което улеснява елиминацията им в жлъчката и урината. UGT1 генът кодира девет функционални UGT1A протеина. UGT1A1 е основната изоформа, отговорна за глюкуронирането на билирубин и SN-38 (активния цитотоксичен метаболит на противотуморното лекарство иринотекан). Активността на UGT1A1 варира много. UGT1A1*28 е вариантният алел, водещ до намалена експресия на UGT1A1 и дефектно глюкурониране на SN-38, което води до по-високи нива на този метаболит. Той е също главната причина за синдрома на Gilbert в съответствие с ролята на UGT1A1 като основен ензим за конюгацията на билирубин. При UGT1A1*28 има динуклеотидна (TA) инсерция в TA участъка на UGT1A1 промотора, при което се получава (TA)₇TAA вместо (TA)₆TAA при дивия тип. Хомозиготността за UGT1A1*28 се наблюдава при 5-15% от европейците, 12-27 % при африканците, 19-24% от индианците, 1-5% от азиатците. Установени са и други полиморфизми, обуславящи ниска активност на UGT1A1: UGT1A1*6 (G211A), UGT1A1*60 (T3279G), UGT1A1*27 (C686A) и UGT1A1*7 (T1456G). Наблюдавана е широка интериндивидуална вариабилност в активността на UGT1A1 със 17 пъти разлика в скоростта на глюкуронирането на SN-38. Пониженото глюкурониране на SN-38 е свързано с повишена честота на индуцираните от иринотекан диария и тежка неутропения [14]. За UGT1A1*28 хомозиготите е необходима редуция на дозата. UGT1A1 е ензим, получил одобрение за фармакогенетично тестване при приложение на иринотекан.

ГЕНЕТИЧНИ ПОЛИМОРФИЗМИ НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ТРАНСПОРТЕРИ

Основна роля в транспорта на лекарствата през биологичните мембрани играят две суперфамилии транспортни протеини: ABC (ATP binding cassette) и SLC (solute carrier). ABC транспортерите осъществяват еднопосочно ефлукса на лекарства, докато SLC транспортерите осъществяват както инфлукс, така и ефлукс на лекарства. Лекарствените транспортери играят важна роля за резорбцията на лекарствата в тънките черва, за тяхната чернодробна и бъбречна екскреция, за ефлукса на лекарствата от мозъка и туморните тъкани. ABC транспортерите се разделят

в 7 семейства: ABCA, ABCB, ABCC, ABCD, ABCE, ABCF и ABCG. Особено голямо е значението на ABCB1/MDR1/P-glycoprotein (P-gp), ABCG2/MRP2, ABCG2/BCRP. В SLC суперфамилията са установени 43 семейства (SLC1-SLC43). Особено важни са SLC15A1/PEPT1, SLC22A1/OCT1, SLCO1B1/OATP-C, SLCO2B1/OATP-B.

Генетичен полиморфизъм, повлияващ експресията на транспортерите или техния афинитет към субстратите, може да промени резорбцията и елиминацията на лекарствата и така да промени техните концентрации в местата на действие независимо от подобните им кръвни концентрации.

ABCB1/MDR1 (multidrug resistance protein 1)/P-glycoprotein (P-gp) е получил голямо внимание, тъй като негови субстрати са много лекарства. Експресирани са в много органи – бъбреци, бял дроб, черен дроб и слезка, в хормон-продуциращи или отговарящи тъкани (надбъбречна кора, тестиси и плацента) и играе важна роля в хемато-енцефалната бариера. Неговата основна роля е да изпомпва с участие на АТФ ксенобиотици навън от клетките с цел детоксификация. P-gp е експресирани и върху много неопластични клетки, където предизвиква ефлукс на различни антинеопластични лекарства от природен произход, като доксорубин, винкристин, етопозид. Тази функция е свързана с множествената лекарствена резистентност (multidrug resistance, MDR), откъдето идва едното от наименованията на транспортера. Системно скриниране е установило 15 генетични варианта на *ABCB1* ген. Установени са общо 28 ЕНП, като от особен интерес са тези в екзони 21 (G2677T) и 26 (C3435T). Генотипът *ABCB1* 3435TT е свързан с по-ниска експресия на P-gp в бъбречните паренхимни клетки и силно корелира с нефротоксичността на циклоспорин [5]. Вариабилността в експресията на P-gp в CD4 клетъчните субпопулации може да повлиява вътреклетъчните концентрации на HIV протеазните инхибитори и тяхната ефикасност. Има данни, че при пациенти с 3435TT генотип има значително по-голямо увеличаване на броя на CD4 клетките в сравнение с пациентите с 3435CT или CC генотипове [3]. P-gp, експресирани в луминалната част на ендотелните клетки на мозъчните капилляри, ограничават преминаването на лекарствата през ХЕБ. Това може да обясни защо пациенти с еднакви плазмени концентрации имат различен отговор към лекарствата. Например при приложението на нортриптилин ортостатичната хипотония е най-честа при TT, по-рядка при CT и не се наблюдава при CC генотип при еднакви плазмени нива на лекарството [13].

ABCG2/BCRP (breast cancer resistance protein) е изолиран за пръв път от човешка клетъчна линия от рак на гърдата, резистентна към много лекарства. Той предизвиква активен ефлукс и резистентност към антинеопластични лекарства като митоксантрон, доксорубин, даунорубин [11]. Разположен е предимно в капилярните ендотелни клетки, хемопоеичните стволови клетки, плацентарната бариера и хемато-енцефалната бариера. Предполага се, че този преносител допринася за множествената лекарствена резистентност на туморните клетки, подобно на ABCB1. Той се установява в апикалната мембрана на ентероцитите, което показва значението му за ограничаване на оралната лекарствена резорбция. ЕНП G34A и C421A на *ABCG2* ген са свързани с повишена чревна резорбция на лекарства, докато C616A е свързан с по-ниска лекарствена резорбция.

SLC15A1/PEPT1 (peptide transporter 1) е локализиран в тънките черва. Участва в резорбцията на пептидите в храната и на хидрофилни лекарства, като бета-лактамни антибиотици и инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE инхибитори). Открити са над 40 кодиращи ЕНП и над 100 хаплотипа в *SLC15A1* ген [1]. Необходими са бъдещи проучвания за ефекта на генетичната вариабилност върху лекарствената резорбция.

SLC22A1/OCT1 (organic cation transporter 1) е един от трите транспортера на органични катиони. Той участва в поемането на метформин в хепатоцитите [15]. Полиморфизмите на този ген модулират достъпа на метформин до таргетните места на неговото действие в тези клетки. Субституцията A1222G обуславя вариант на протеина, осигуряващ повишен инфлукс на метформин в хепатоцитите.

SLCO1B1/OATP-C (organic anion transporting polypeptide-C) е експресирани основно в хепатоцитите и катализира инфлукса в тях на много органични аниони от кръвта. Има над 44 кодиращи ЕНП в *SLCO1B1* ген. Алелните варианти *OATP1B1*5* и *OATP1B1*15*, в които има субституция T521C, са свързани с нарушено поемане на статини в хепатоцитите, по-слаба инхибиция на холестероловия синтез и по-голяма податливост към рабдомиолиза [8]. Все още не е известно, дали при носителите на тези алелни варианти дълготрайното приложение на статини е свързано с намалена холестерол-понижаваща ефективност. Със същата субституция T521C е свързано и нарушеното поемане на рифампицин [19]. Значим ефект на OATP-C полиморфизма е демонстриран за антидиабетичното лекарство репаглинид. Площта под кри-

вата на плазмените концентрации на репаглинид е почти 3 пъти по-висока при носителите на *OATP-C* 5* алел, което е асоциирано със значимо понижаване на нивата на кръвната глюкоза.

SLCO2B1/OATP-B е експресиран в хепатоцитите и чревните клетки. Транспортира сулфатирани полови хормони. *OATP2B*3* алел е свързан с намалена скорост на резорбция на естрон-3-сулфат [10].

Транспортерите на органични аниони **SLC22A6/OAT1**, **SLC22A7/OAT2**, **SLC22A8/OAT3** и **SLC22A11/OAT4** участват в реналната тубулна секреция на органични аниони. Полиморфизмът на тези транспортери може да обясни само малка част от интериндивидуалната фармакокинетична вариабилност на техните субстрати.

Библиография

1. Anderle, P. et al. Genetic variation of the human dipeptide transporter PEPT1. – *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **316**, 2006, 636-646.
2. Evans, W. E. et al. Altered mercaptopurine metabolism, toxic effects and dosage requirement in a thiopurine methyltransferase-deficient child with acute lymphoblastic leukemia. – *J. Pediatr.*, **119**, 1991, 985-989.
3. Fellay, J. et al. Response to antiretroviral treatment in HIV-1-infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1: a pharmacogenetics study. – *Lancet*, **359**, 2002, 30-36.
4. Gardiner, S. J. et E. J. Begg. Pharmacogenetics testing for drug metabolizing enzymes – is it happening in practice? – *Pharmacogenet. Genomics*, **15**, 2005, 365-369.
5. Hauser, I. A. et al. ABCB1 genotype of the donor but not of the recipient is a major risk factor for cyclosporine-related nephrotoxicity after renal transplantation. – *J. Am. Soc. Nephrol.*, **16**, 2005, № 5, 1501-1511.
6. Johansson, I. et al. Inherited amplification of an active gene in the cytochrome P450 CYP2D locus as a cause of ultrarapid metabolism of debrisoquine. – *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **90**, 1993, 11825-11829.
7. Kalow, W. et D. M. Grant. Pharmacogenetics. – In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed., C. R. Scriver, A. L. Beaudet, D. Valle et W. S. Sly (Eds), New York, McGraw-Hill, 2001, 225-255.
8. Kameyama, Y. et al. Functional characterization of *SLCO1B1* (*OATP-C*) variants, *SLCO1B1*5*, *SLCO1B1*15* and *SLCO1B1*15*+C1007G, by using transient expression systems of HeLa and HEK293 cells. – *Pharmacogenet. Genomics*, **15**, 2005, 513-522.
9. Lehmann, D. F., J. J. Medicis et P. D. Franklin. Polymorphisms and the pocket book: the cost-effectiveness of cytochrome P450 2C19 genotyping in the eradication of *Helicobacter pylori* infection associated with duodenal ulcer. – *J. Clin. Pharmacol.*, **43**, 2003, 1315-1323.
10. Nozawa, T. et al. Genetic polymorphisms of human organic anion transporters OATP-C (SLC21A6) and OATP-B (SLC21A9): allele frequencies in the Japanese population and functional analysis. – *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **302**, 2002, 804-813.
11. Plasschaert, S. L. et al. Breast cancer resistance protein (BCRP) in acute leukemia. – *Leuk. Lymphoma*, **45**, 2004, № 4, 649-654.
12. Relling, M. V. et K. M. Giacomini. Pharmacogenetics. – In: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th ed., L. Brunton (Ed.). New York, McGraw-Hill, 2006, 93-115.
13. Roberts, R. et al. A common P-glycoprotein polymorphism is associated with nortriptyline-induced postural hypertension in patients treated for major depression. – *Pharmacogenom. J.*, **2**, 2002, 191-196.
14. Rouits, E. et al. Relevance of different UGT1A1 polymorphisms in irinotecan-induced toxicity: a molecular and clinical study of 75 patients. – *Clin. Cancer Res.*, **10**, 2004, 5151-5159.
15. Shy, W. et al. Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1 (OCT1) on metformin action. – *J. Clin. Invest.*, **117**, 2007, 1422-1431.
16. Sim, S. C. et al. A common novel *CYP2C19* gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. – *Clin. Pharmacol. Ther.*, **79**, 2006, 103-113.
17. Sindrup, S. H. et K. Brosen. The pharmacogenetics of codeine hypoalgesia. – *Pharmacogenetics*, **5**, 1995, 335-346.
18. van der Weide, J. et al. The effect of genetic polymorphism of cytochrome P450 CYP2C9 on phenytoin dose requirements. – *Pharmacogenetics*, **11**, 2001, 287-291.
19. van Giersbergen, P. L. et al. Inhibitory and inductive effects of rifampin on the pharmacokinetics of bosentan in healthy subjects. – *Clin. Pharmacol. Ther.*, **81**, 2007, 414-419.
20. Wadelius, M. et al. Warfarin sensitivity related to CYP2C9, CYP3A4, ABCB1 (MDR1) and other factors. – *Pharmacogenom. J.*, **4**, 2004, 40-48.
21. Wang, R. et al. Pharmacokinetics of glimepiride and cytochrome P450 2C9 genetic polymorphism. – *Clin. Pharmacol. Ther.*, **78**, 2005, 90-91.
22. Winter, J. et al. Cost-effectiveness of thiopurine methyltransferase genotype screening in patients about to commence azathioprine therapy for treatment of inflammatory bowel disease. – *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **20**, 2004, 593-599.

Постъпил за печат на 11 януари 2011 г.