

## ГЕНЕТИЧНИ ПОЛИМОРФИЗМИ НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ТАРГЕТИ И БОЛЕСТ-МОДИФИЦИРАЩИ ГЕНЕТИЧНИ ПОЛИМОРФИЗМИ

**С. Вълчева-Кузманова**

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

## GENETIC POLYMORPHISMS OF DRUG TARGETS AND DISEASE-MODIFYING GENETIC POLYMORPHISMS

**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 има за резултат вариабилност във фармакокинетиката и фармакодинамиката на лекарствата, както и да стои в основата на лекарство-предизвиканата изява на болестно състояние. В настоящия обзор се разглеждат някои от генетичните полиморфизми на лекарствените таргети (ензими и рецептори), които обуславят вариабилност в действията на лекарствата и, респективно, вариабилност в лекарствените ефекти (терапевтични и нежелани лекарствени реакции). Разгледани са също някои от болест-модифициращите генетични полиморфизми, обуславящи лекарство-предизвиканата изява на болестно състояние.

**Ключови думи:** фармакогенетика, фармакогеномика, генетични полиморфизми, лекарствени таргети, болест-модифициращи полиморфизми

**Адрес за кореспонденция:** 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

*Summary:* Pharmacogenetics is the study of the genetic basis for variation in drug response. Genetic polymorphisms can result in variability in drugs pharmacokinetics and pharmacodynamics and can underlie the drug-induced manifestation of a disease. In this review, there are considered some of the genetic polymorphisms of drug targets (enzymes and receptors) that determine variability in drug action and, respectively, variability in drug effects (therapeutic and adverse effects). Discussed are also some disease-modifying genetic polymorphisms determining drug-induced clinical manifestation of an illness.

*Key words:* pharmacogenetics, pharmacogenomics, genetic polymorphisms, drug targets, disease-modifying polymorphisms

*Address for correspondence:* Assoc. Prof. Stefka Valcheva-Kuzmanova, MD, PhD, Department of Preclinical and Clinical Pharmacology and Toxicology, Medical University, 55 Marin Drinov str., 9002 Varna, tel.: 052/ 677 078, e-mail: stefkavk@yahoo.com

Фармакогенетиката изучава генетичната основа на вариациите в лекарствения отговор. Тя дава отговор на въпроса, как генетичните полиморфизми променят фармакокинетиката и фармакодинамиката на лекарствата. Различават се три основни вида генетични полиморфизми [22]:

1) фармакокинетични – на лекарства-метаболизиращи ензими и на лекарствени транспортери;

2) повлияващи прицелни молекули (таргети) на лекарствено действие (ензими и рецептори) (табл. 1);

3) болест-модифициращи, т.е. променящи риска от фенотипна изява на болест в присъствие на лекарство (табл. 2).

**Таблица 1. Примерни генетични полиморфизми на лекарствените таргети (ензими и рецептори)**

Генетичен полиморфизъм	Лекарства
Тимидилат синтаза (TYMS)	5-флуороурацил (6-FU)
Витамин К епоксид редуктазен комплекс, субединица 1 (VKORC1)	Орални антикоагуланти
Арахидонат 5-липооксигеназа (ALOX5) и LTC4 синтаза	Левкотриенови антагонисти
3-хидрокси-3-метилглутарил коензим А (HMG-CoA) редуктаза	Статини, естрогени
Бета-адренергични рецептори ( $\beta_1$ , $\beta_2$ )	Бета-блокери, бета <sub>2</sub> -адреномиметици
Серотонинови рецептори	Селективни инхибитори на серотониновото обратно захващане
Рецептори за витамин D	Витамин D
Естрогенни рецептори	Естрогени, естроген-рецепторни модулатори

Таблица 2. Примерни болест-променящи генетични полиморфизми

Генетичен полиморфизъм	Лекарства	Болестна изява
Глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа (G6PD)	примахин, глибенкламид, хлорамфеникол, ципрофлоксацин, доксорубицин, сулфасалазин	хемолiza
Порфобилиноген деаминаза (PBGD)	барбитурати, карбамазепин, женски полови хормони, рифампицин, пиразинамид	порфирия
Рианодинов рецептор	инхалационни анестетици	малигнена хипертермия
Коагулационен фактор V Leiden	антиконцепционни лекарства, естрогени, естроген-рецепторни модулатори	тромбоза
Метилентетраhydrofolat редуктаза (MTHFR)	метотрексат, естрогени, глюкокортикостероиди	токсичност, тромбоза
Аполипоротеин E	статици	LDL холестерол
Холестерил естер трансфериращ протеин (CETP)	статици	HDL холестерол, сърдечно-съдова смъртност
Йонни канали (HERG, KvLQT1, Mink, MiRP1)	макролидни антибиотици, H <sub>1</sub> -блокери, цисаприд, хинин	аритмии
Човешки левкоцитен антиген (HLA)	абакавир	свръхчувствителност

### ГЕНЕТИЧНИ ПОЛИМОРФИЗМИ НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ТАРГЕТИ (ЕНЗИМИ И РЕЦЕПТОРИ)

Генни продукти, които са директни таргети (прицели на действие) на лекарствата, имат важна роля във фармакогенетиката. Откриват се все повече генетични полиморфизми на лекарствени таргети – ензими и рецептори.

**Тимидилат синтазата (TYMS)** катализира метилирането на дезоксиуридинмонофосфат (dUMP) до дезокситимидинмонофосфат (dTMP), единствения източник на вътреклетъчен тимидилат, който е важен за репликацията на ДНК. Той е главният таргет за противотуморното лекарство 5-флуороурацил (5-FU). Активният метаболит на 5-FU, флуорозеоксиуридин монофосфат (FdUMP), блокира образуването на dTMP чрез образуване на стабилен комплекс с TYMS. Свръхекспресията на TYMS е свързана с резистентност към 5-FU. Енхансерният регион на TYMS ген съдържа тандемни повторения на последователност от 28 двойки бази. Броят на повторенията варира от 2 (2R) до 9 (9R) и определя транслационната ефективност. При европейците разпределението на тандемните повторения е: 16% 2R/2R, 51-55% 2R/3R, 29-32% 3R/3R и около 1% за другите варианти. При пациентите с метастатичен колоректален карцином хомозиготите по 3R имат по-лоша преживяемост и по-слаб отговор към химиотерапия с 5-FU [13]. Умножаването на гена в самата ракова тъкан може да доведе до резистентност към 5-FU [27].

**Витамин К епоксид редуктазен комплекс, субединица 1 (VKORC1)** е таргет на действието на кумариновите антикоагуланти варфарин и аце-

нокумарол. *VKORC1* ген е клониран през 2004 г. Открити са различни мутации и полиморфизми в кодиращите и не кодиращите области на гена, които предизвикват както частична или тотална резистентност, така и повишена чувствителност към тези лекарства [20]. Важен е промоторният единичен нуклеотиден полиморфизъм (ЕНП) G1639A. Носители на 1639A вариант са 40% от европейците, 20% от афроамериканците и 99% от азиатците. Те са с по-ниска експресия на ензима и с по-висока чувствителност към кумариновите антикоагуланти. Кумариновите антикоагуланти са пример за лекарства, при които има генетичен полиморфизъм както във фармакокинетиката (*CYP2C9*), така и във фармакодинамиката (*VKORC1*). Тъй като *VKORC1* и *CYP2C9* обуславят до 50% от интериндивидуалната вариабилност на отговора към тези лекарства, те могат да бъдат клинично важни генетични маркери за тяхното дозиране [9].

**Арахидонат 5-липооксигеназа (ALOX-5) и левкотриен C4 (LTC4) синтаза.** Левкотриените (LT) са централни медиатори на бронхиалната астма и алергията. Инхибицията на активността на цистеинил-LT намалява симптомите и подобрява контрола на бронхиалната астма. За синтеза на левкотриените имат значение каскада от ензими, от които с най-голямо значение са ALOX-5 и LTC4 синтаза. За ALOX-5 ген са установени полиморфизми в промоторния регион, водещи до намалена ALOX-5 гена транскрипция, по-ниски нива на ALOX-5 и по-нисък отговор към ALOX-5 инхибитори и левкотриенови антагонисти, тъй като при такива пациенти левкотриеновият път има по-малко патогенетично значение за астмата [5].

За LTC<sub>4</sub> синтазата са установени множество ЕНП в промоторния регион на *LTC4Ss* ген. Предполага се, че вариантът A444C е свързан с повишена продукция на LTC<sub>4</sub> и, по този начин, по-лош отговор към лечение с левкотриенови антагонисти [7].

**3-хидрокси-3-метилглутарил коензим А (HMG-CoA)** е скорост-лимитиращият ензим в синтеза на холестерол. Полиморфизми на гена за HMG-CoA редуктазата са свързани с по-ниска степен на понижаване на липидите от статини и с по-слаби позитивни ефекти върху HDL при жени на заместителна терапия с естрогени [11].

**Бета-адренергични рецептори.** Полиморфизми на тези рецептори са свързани с отговора към бета<sub>2</sub>-агонисти при бронхиална астма и със сърдечната честота след приложението на бета-блокери.

Има генетични полиморфизми на гена за бета<sub>1</sub>-адренергичния рецептор (*ADRB1*). Най-честите и най-добре проучени са A145G (Ser49Gly) и C1165G (Arg389Gly) варианти. Първият вариант обуславя повишена агонист-индуцирана "down" регулация (десенситизация) на рецепторите, докато вторият вариант предизвиква около 4 пъти по-висока агонист-стимулирана трансдукция на сигнала към Gs протеина [15]. Има много клинични данни за тези два полиморфизма на *ADRB1* ген и хипертонията, отговора към бета-блокери и податливостта към сърдечна недостатъчност, които още не са достатъчно ясни, за да се смята *ADRB1* за валиден биомаркер [3].

При бета<sub>2</sub>-рецепторния ген *ADRB2* са установени поне 55 ЕНП, като има два чести варианта, водещи до заместване на аминокиселини Arg16Gly и Glu27Gln. Пациентите, хомозиготни по Arg16, имат значимо намален отговор към бета<sub>2</sub>-агонисти [7, 16].

**Серотонинови (5-НТ) рецептори и обратен захват на серотонин.** Полиморфизми на серотониновите рецептори предопределят не само отговора към антидепресантите, но и цялостния риск от депресия [18]. ЕНП на 5-НТ<sub>2A</sub> рецептора (T102C) е свързан с тежки нежелани лекарствени реакции към пароксетин, което налага спиране на терапията.

Серотониновият транспортер (5-НТТ), осъществяващ обратен захват на серотонин, е прицел на действие на антидепресантите, селективни инхибитори на серотониновото обратно захващане. Повторение на 20-23 двойки бази се наблюдава в промоторния регион на гена за 5-НТТ, като има два преобладаващи алела: един с 14 повторения (къс алел, S) и друг – с 16 повторения (дълъг алел). Този полиморфен регион,

наречен 5-HTTLPR (5-HTT-gene-linked polymorphic region), променя транскрипцията на 5-HTT ген. S-алелът води до намалена експресия на 5-HTT. 5HTTLPR SS генотип или S-алелът обуславят намалена антидепресивна активност и повече нежелани лекарствени реакции (безсъние и възбуда) от селективни инхибитори на серотониновото обратно захващане [28].

**Рецептор за витамин D (VDR) и други таргети за витамин D.** Витамин D е хормон, който традиционно се включва в групата на мастно-разтворимите витамини. Има два източника на витамин D – D<sub>2</sub> (ергокалциферол) се доставя с храната и D<sub>3</sub> (холекалциферол) се образува чрез фотобиохимичен процес в кожата. След това те и двата претърпяват активация до 25(OH)D в черния дроб и до 1α,25(OH)<sub>2</sub>D (калцитриол) в бъбреците. Бъбречната 1α-хидроксилаза под действието на 25(OH)D-1α-хидроксилаза в проксималните тубули е решаваща за синтеза на активния метаболит. Калцитриол се свързва селективно с нуклеарния VDR, след което настъпва транскрипция на специфични гени, чиито продукти определят биологичния ефект. Синдромите на резистентност към витамин D представляват група заболявания, предизвикани от нарушена метаболитна активация на витамин D до калцитриол или от нарушена функция на калцитриол в таргетните тъкани. Мутации на гена за 1α-хидроксилаза предизвикват витамин D-зависим рахит тип I, а мутации в гена за VDR предизвикват псевдовитамин D-зависим рахит тип II, известен като хипокалциемичен витамин D-резистентен рахит [17]. X-свързаният хипофосфатемичен рахит също спада към витамин D-резистентните рахити. При последния има значение протеин-фибробластен растежен фактор 23 (FGF23), който е с висока експресия в костите и инхибира тубулната реабсорбция на фосфат в бъбреците.

**Естрогенни рецептори.** Има връзка между особени варианти на естрогенните рецептори и ефекта от хормонозаместителната терапия по отношение на липидния (HDL) и костния метаболитизъм. Варианти на естрогенните рецептори обуславят също нуждата от хормонозаместителна терапия [11]. Бъдещо обещаващо приложение на тези полиморфизми е за осигуряване на по-добри терапевтични режими при заместителната терапия с естрогени и естроген-рецепторни модулатори.

#### БОЛЕСТ-МОДИФИЦИРАЩИ ГЕНЕТИЧНИ ПОЛИМОРФИЗМИ

Болест-модифициращи полиморфизми могат да повлияват риска от фенотипна изява на

болестта. Лекарството или друг фактор може да провокира изявата на болестния фенотип.

**Глюкозо-6-фосфат дехидрогеназият (G6PD) дефицит** е установен през 50-те години на миналия век, когато част от американските войници получават остра хемолитична анемия при лечение с антималярийното лекарство примахин. Впоследствие става ясно, че дефицитът на G6PD, следствие от мутации в *G6PD* ген, е най-честата човешка ензимопатия, присъстваща при над 400 милиона души в света. Повечето хора с този дефицит са асимптомни, но са податливи на остра хемолитична анемия, която може да се предизвика от лекарства или от бакла. G6PD катализира окислението на глюкозо-6-фосфат до 6-фосфоглюконат, при което става редукция на NADP до NADPH. В червените кръвни клетки това е единственият източник на NADPH. NADPH е важен в еритроцитите за предпазването им от оксидативно увреждане, което той прави чрез поддържане на високи нива на редуциран глутатион (GSH). GSH предпазва сулфхидрилните групи в хемоглобина и в мембраната на еритроцитите от окисление. В присъствие на окисляващи агенти (свободни радикали и пероксиди) нивото на GSH спада. За да се възстанови под действие на глутатион редуктазата, е необходимо достатъчно снабдяване с NADPH. Ако не могат да се поддържат достатъчни концентрации на NADPH, както е при дефицит на G6PD, нивата на GSH се понижават и настъпва оксидативно увреждане, водещо в крайна сметка до хемолиза. При хора с полиморфни варианти на G6PD настъпва остра хемолиза, когато се генерират окисляващи агенти след прием на някои лекарства и консумация на бакла. *G6PD* ген е в X-хромозомата. Установени са няколко G6PD варианта (над 160 мутации) с характерно географско разпределение [1]. Трите най-чести варианта са: A<sup>-</sup> тип (при чернокожите в Африка), средиземноморски тип (в Испания, Италия, Гърция, Средния Изток и Индийския субконтинент) и азиатски тип (в Югоизточна Азия). A<sup>-</sup> тип е с по-лека клинична изява. Лекарства, които могат да предизвикат хемолиза само при по-тежките средиземноморски и азиатски варианти, са антидиабетичното лекарство глибенкламид, химиотерапевтичните лекарства хлорамфеникол, ципрофлоксацин, доксорубин, налидиксова киселина, а лекарства, които могат да предизвикат хемолиза при всички варианти на G6PD дефицит, са антималярийните лекарства като примахин и сулфонамидът сулфасалазин.

**Дефицитът на порфобилиноген деаминаза (PBGD).** Има осем ензима, които участват в

синтеза на хема, и дефекти в седем от тях предизвикват порфирия. Най-честа е порфирията, предизвикана от дефицит на ензима PBGD. Ключовият скорост-определящ ензим в синтеза на хема е делта-аминолевуланова киселина (ДАЛК) синтаза, водещ до продукция на ДАЛК, която от своя страна се превръща в порфобилиноген. При дефицит на PBGD е намалено участието на порфобилиногена в биосинтеза на хема и е увеличено превръщането му в порфирини по алтернативен път. Дефицитът на PBGD се предизвиква от молекулни дефекти на гена за този ензим. Понастоящем са известни над 300 мутации и 21 полиморфизма на *PBGD* ген при пациенти с остра интермитентна порфирия от различни страни и етнически групи [12]. Механизмът, по който някои лекарства могат да предизвикват пристъпи на порфирия, не е напълно известен, но включва повишена активност на ДАЛК синтазата. Такива лекарства са барбитурати, карбамазепин, женски полови хормони, рифампицин, пиразинамид.

**Рианодинев рецептор и малигна хипертермия (МХ).** МХ е описана за пръв път през 1960 г. Провокира се от инхалационен анестетик (халотан, изофлуран, севофлуран) или по-често – от комбинация на инхалационен анестетик с деполаризиращ нервно-мускулен блокер (суксаметониум) [22]. Честотата на МХ в Европа е средно около 1 на 10 000 анестезирани пациенти. Сега е известно, че МХ се дължи на генетичен полиморфизъм на рианодиновите рецептори. Те са локализирани в мембраната на саркоплазмения ретикулум, органела в мускулните клетки, складиращ Ca<sup>2+</sup>. Рианодиновите рецептори за пръв път са характеризирани чрез техния афинитет към растителния алкалоид рианодин, откъдето получават името си. Те действат като йонни канали, които регулират Ca<sup>2+</sup> концентрация и респективно мускулната контракция. При МХ каналите са отворени и анестетик-индуцираното освобождаване на Ca<sup>2+</sup> е много по-голямо, отколкото нормално. Повишаващата се Ca<sup>2+</sup> концентрация в клетката силно повишава скоростта на метаболизма, телесната температура се покачва (39-41°C), мускулите се контрахират. Инхалационните анестетици (халотан, изофлуран, севофлуран) могат да предизвикат МХ при податливи пациенти. Генът *RYR1*, кодиращ рианодиновия рецептор, участва при повечето фамилии [10]. Установени са над 100 варианта на този ген. При малко фамилии (~10-20%) не се установява дефект в гена, което показва, че вероятно *RYR1* не е единственият ген, свързан с МХ.



**Коагулационният фактор V** е кофактор на протромбин-активиращия комплекс и субституцията Arg560Glu води до вариантен протеин, известен като фактор V Leiden. Той е с по-висока стабилност и води до по-висока коагулация в сравнение с дивия тип. Полиморфизмът на фактор V е важен модулатор на риска от тромбоза. Тютюнопушенето и оралните антиконцепционни лекарства значително повишават тромботичния риск при носителите на фактор V Leiden. Молекулярният генетичен анализ за този вариант е рутинна част от клиничната диференциална диагноза на венозната тромбоза. Рутинното генотипизиране преди приложение на орални антиконцепционни лекарства, естрогени или селективни естроген-рецепторни модулатори като тамоксифен понастоящем не се препоръчва като рутинна практика [26]. Генотипизиране за полиморфизъм на фактор V Leiden е въведено в рутинната практика при създаването на нови лекарства: във II фаза на клиничните проучвания на лекарства, носещи протромботичен риск, всички носители на този фактор трябва да бъдат изключени с оглед на безопасност. Това е пример, как генотипизирането може да подобри сигурността на доброволците в ранния етап на лекарствено проучване [2].

**Метилентетраhydrofolat редуктазата (MTHFR)** е важен ензим, който регулира хомеостазата на фолат и хомоцистеин. Той катализира редукцията на 5,10-метилентетраhydrofolat до 5-метилтетраhydrofolat, който е преобладаващата форма на фолат в циркулацията, носещ метилова група, необходима за превръщането на хомоцистеин в метионин. ЕНП С677Т предизвиква аминокиселинна субституция, свързана с умерено (~30%) по-ниска активност на ензима. Честотата на вариантния алел е 24-46% при европейците, 26-44% при източните азиатци, 57% при мексиканците и 11% при африканските американци. Дефицитът на MTHFR в свързан с понижен запас на 5-метилтетраhydrofolat и хиперхомоцистеинемия поради нарушено превръщане на хомоцистеин в метионин. Той предразполага към стомашно-чревна токсичност на антифолатното лекарство метотрексат [25]. Хиперхомоцистеинемията повишава тромботичния риск поради хомоцистеин-индуцирано ендотелно увреждане. На този фон протромботични лекарства като естрогени и глюкокортикостероиди още повече повишават риска от тромбоза [4].

**Аполипопротеин Е.** Повлияването на LDL холестерол от терапията със статини е много вариабилно. Генът за аполипопротеин Е (APOE) е полиморфен с три основни алела: E\*2, E\*3 и

E\*4. Хората с E\*4 алел имат най-слаб, а тези с E\*2 алел имат най-силен отговор към статините по отношение на нивата на LDL холестерол [19]. Освен това носителите на E\*2 могат по-често да достигнат прицелните нива на LDL холестерол в сравнение с носителите на E\*4 [19].

**Холестерил естер трансфериращ протеин (cholesteryl ester transfer protein, CETP)** улеснява трансфера на естерифицирания холестерол от високоплътностните липопротеини (HDL) към богатите на триглицериди липопротеини и така допринася за понижаването на HDL холестерол. TaqIB полиморфизмът в CETP ген има значение за нивата на HDL холестерол [21]. HDL холестерол при носителите на TaqIB B2B2 е с около 10% по-висок, отколкото при носителите на B1B1. Те имат и по-добър отговор към симвастатин [8]. Връзката на този полиморфизъм със сърдечно-съдовите заболявания не е категорично доказана. Има данни, че в общата популация алелът B2 е асоцииран с по-висок сърдечно-съдов риск, независимо от по-високите нива на HDL холестерол [6], а комбинацията от ниски нива на CETP и статини може да повишава смъртността от атеросклероза и исхемична болест на сърцето поради неясни засага фактори. Установено е, че при третирани със статини пациенти с коронарна атеросклеротична болест ниските нива на CETP са свързани с повишена смъртност за 10-годишен период [21]. Това показва, че ефикасността на терапията със статини за намаляване на сърдечно-съдовия риск зависи от CETP генотип и плазмените нива на CETP. Този факт трябва да се има предвид при даване на статини на болни с коронарна атеросклеротична болест [21].

**Йонни канали (KvLQT1, Mink, HERG, MiRP1).** KvLQT1 е потенциал-зависим калиев канал в миокардните клетки. Mink е трансмембранен протеин, модулиращ активността на KvLQT1. Той се свързва с KvLQT1 и предизвиква бавно (slow, s) активиращ калиев поток I<sub>ks</sub>, който е решаващ за миокардната реполяризация. Mink-свързан протеин-1 (MiRP1) е подобен на Mink. Той се свързва с мембранен пори-образуващ протеин HERG и предизвиква бързо (rapid, r) активиращ калиев поток I<sub>kr</sub>, който също допринася за миокардната реполяризация. Полиморфизми на тези канали и модулиращи протеини предизвикват удължаване на QT-интервала чрез бавно отваряне и бързо затваряне на каналите. Те повлияват цялостния риск от сърдечни аритмии, който може да се засили в присъствие на лекарство, което удължава QT-интервала (макролидни антибиотици, цисаприд, хинин, хинидин) [23].

**Човешки левкоцитен антиген (human leucocyte antigen, HLA).** Около 5-8% от европейците, които се лекуват с противовирусното лекарство абакавир, получават реакция на свръхчувствителност, която се характеризира с обрив, треска, понякога с обхващане на много системи [24]. Повторното приложение на лекарството може да бъде фатално. Има силна връзка между един специфичен хаплотип на HLA комплекс тип 1, HLA-B\*5701, и реакцията на свръхчувствителност към абакавир [24]. В някои популации има превалиране на HLA-B\*5701 и при тях честотата на тази реакция е по-висока.

**Фармакогенетиката в създаването на лекарства.** Геном-базираните подходи обещава откриването на нови лекарствени таргети и следователно на нови лекарства. Например чрез широкогеномните подходи могат да се идентифицират гени, чиято експресия обуславя възпалителните процеси; може да се търси съединение, което променя експресията на тези гени; това съединение може да служи като начална точка за създаване на противовъзпалителни лекарства. Освен това, като се има предвид генетичната интериндивидуална вариабилност, може да се стигне до създаване на геном-специфични нови лекарства и геном-специфични дозови режими.

Фармакогенетиката може да открива подгрупи от пациенти, при които има по-голяма или по-малка вероятност за отговор към лекарство. Това ще ограничи тестването на лекарството в избрана популация, при която е по-вероятно да се получи ефект. Това е и фармакоикономически обосновано. Ролята на фармакогеномиката при създаването на нови лекарства е също да открие коя генетична подгрупа пациенти е с най-висок риск от нежелани лекарствени реакции, за да се избегне изпитването на лекарството при тези пациенти.

**Фармакогенетиката в клиничната практика.** Независимо от значителната изследователска дейност засега фармакогенетиката рядко се използва в клиничната практика. Потенциалът на фармакогенетиката да оптимизира лекарствената терапия е голям. С постепенното навлизане на фармакогенетиката в клиничната практика ще бъдат идентифицирани важни гени и полиморфизми, което ще позволи индивидуализация на терапията (лекарство и доза), подобряване на клиничния изход и намаляване на краткосрочните и дългосрочните нежелани лекарствени реакции.

## БИБЛИОГРАФИЯ

- Beutler, E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a historical perspective. – *Blood*, **111**, 2008, № 1, 16-24.
- Brockmüller, J. et M. V. Tzvetkov. Pharmacogenetics: data, concepts and tools to improve drug discovery and drug treatment. – *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **64**, 2008, 133-157.
- Brodde, O. E. et C. M. Stein. The Gly389Arg beta1-adrenergic receptor polymorphism: a predictor of response to beta-blocker treatment? – *Clin. Pharmacol. Ther.*, **74**, 2003, 299-302.
- Den Heijer, M. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thrombosis: an update of the current evidence. – *Clin. Chem. Lab. Med.*, **41**, 2003, 1404-1407.
- Drazen, J. M. et al. Pharmacogenic association between ALOX5 promoter genotype and the response to antiasthma treatment. – *Nat. Genet.*, **22**, 1999, 168-170.
- Dullaart, R. P. F. et W. J. Sluiter. Common variation in the CETP gene and the implications for cardiovascular disease and its treatment: An updated analysis. – *Pharmacogenomics*, **9**, 2008, № 6, 747-763.
- Fal, A. M. et al. Pharmacogenetics of asthma. – *Pharmacol. Rep.*, **59**, 2007, Suppl. 1, 104-110.
- Fiegenbaum, M. et al. Pharmacogenetic study of apolipoprotein E, cholesteryl ester transfer protein and hepatic lipase genes and simvastatin therapy in Brazilian subjects. – *Clin. Chim. Acta*, **362**, 2005, № 1-2, 182-188.
- Geisen, C. et al. VKORC1 haplotypes and their impact on the inter-individual and inter-ethnic variability of oral anticoagulation. – *Thromb. Haemost.*, **94**, 2005, № 4, 773-779.
- Gillies, R. L. et al. Identification of genetic mutations in Australian malignant hyperthermia families using sequencing of RYR1 hotspots. – *Anaesth. Intens. Care*, **36**, 2008, № 3, 391-403.
- Herrington, D. M. et al. Estrogen-receptor polymorphisms and effects of estrogen replacement on high-density lipoprotein cholesterol in women with coronary disease. – *N. Engl. J. Med.*, **346**, 2002, 967-974.
- Hrdinka, M. et al. May 2006 update in porphobilinogen deaminase gene polymorphisms and mutations causing acute intermittent porphyria. Comparison with the situation in Slavic population. – *Physiol. Res.*, **55**, 2006, Suppl. 2, S119-S136.
- Iacopetta, B. et al. A polymorphism in the enhancer region of the thymidylate synthase promoter influences the survival of colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil. – *Br. J. Cancer*, **85**, 2001, 827-830.
- Karamfilova, V. et al. Syndromes of vitamin D resistance - Description of 3 clinical cases. – *Rheumatology*, **16**, 2008, № 1-2, 40-47.
- Liggett, S. B. Pharmacogenetics of beta-1- and beta-2-adrenergic receptors. – *Pharmacology*, **61**, 2000, 167-173.
- Lima, J. J. Genetic influences on response to asthma pharmacotherapy. – *Exp. Rev. Clin. Pharmacol.*, **1**, 2008, № 5, 649-660.
- Massart, F. et al. Pharmacogenetics of bone treatments: The VDR and ER $\alpha$  gene story. – *Pharmacogenomics*, **9**, 2008, № 6, 733-746.
- Murphy, G. M. Jr. et al. Pharmacogenetics of antidepressant medication intolerance. – *Am. J. Psychiatry*, **160**, 2003, 1830-1835.
- Nieminen, T. et al. Pharmacogenetics of apolipoprotein E gene during lipid-lowering therapy: Lipid levels and prevention of coronary heart disease. – *Pharmacogenomics*, **9**, 2008, № 10, 1475-1486.
- Oldenburg, J. et al. Pharmacogenetics of oral anticoagulation therapy with coumarins. – *Med. Gen.*, **20**, 2008, № 2, 230-235.
- Regieli, J. J. et al. CETP genotype predicts increased mortality in statin-treated men with proven cardiovascular disease: An adverse pharmacogenetic interaction. – *Eur. Heart J.*, **29**, 2008, № 22, 2792-2799.

22. Relling, M. V. et K. M. Giacomini. Pharmacogenetics. – In: Goodman & Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. L. Brunton (Ed.). New York, McGraw-Hill, 2006, 93-115.
23. Roden, D. M. Cardiovascular pharmacogenomics. – Circulation, **108**, 2003, 3071-3074.
24. Rodriguez-Nóvoa, S. et V. Soriano. Current trends in screening across ethnicities for hypersensitivity to abacavir. – Pharmacogenomics, **9**, 2008, № 10, 1531-1541.
25. Ulrich, C. M. et al. Pharmacogenetics of methotrexate: toxicity among marrow transplantation patients varies with the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism. – Blood, **98**, 2001, 231-234.
26. Vandenbroucke, J. P. et al. Factor V Leiden: should we screen oral contraceptive users and pregnant women? – Br. Med. J., **313**, 1996, 1127-1130.
27. Wang, T. L. et al. Digital karyotyping identifies thymidylate synthase amplification as a mechanism of resistance to 5-fluorouracil in metastatic colorectal cancer patients. – Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **101**, 2004, 3089-3094.
28. Yu, Y. W.-Y. et al. Association study of the serotonin transporter promoter polymorphism and symptomatology and antidepressant response in major depressive disorders. – Mol. Psychiatry, **7**, 2002, № 10, 1115-1119.

Постъпила – 27 януари 2011 г.



### СЪДЕБНОМЕДИЦИНСКА ЕКСПЕРТИЗА НА ТЕЛЕСНИТЕ ПОВРЕДИ

С., Сиби, 2010, 223 с.

П. Лисев

Преценката на телесните повреди за целите на наказателния или на гражданския процес е специфична дейност за решаване на въпроси, които са на границата между медицината и правото – обсъждат се медицински факти и обстоятелства за нуждите на правораздаването чрез свеждането им към конкретен вид медико-биологични признаци. Това изисква съответна теоретична подготовка при извършването на експертизата, като се отчитат значителните разлики в интерпретацията на травмите и заболяванията от медицинска и от юридическа гледна точка, особеностите на терминологията, разнообразието на болестните и травматичните процеси, водещи до телесни повреди, спецификите им във всеки отделен случай и др. В книгата са анализирани и систематизирани всички тези аспекти, като е коментирана и съдебната практика. Изданието има практическа насоченост и е предназначено както за медицински специалисти, извършващи съдебномедицински експертизи, така и за правораздавателните органи и за останалите юристи, ползващи тези експертизи.