

Farmakogenetika i farmakogenomika - uticaj jednonukleotidnih polimorfizama na odgovor na lekove

Ivan Jančić*, Nevena Arsenović Ranin

Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za mikrobiologiju i
imunologiju, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

*Autor za korespondenciju: e-mail ijancic@pharmacy.bg.ac.rs (Tel: +381 11 3951207)

Kratak sadržaj

Individualne varijacije u odgovoru na lekove važan su klinički problem i mogu dovesti do potpunog odsustva reakcije na lek i pojave neželjenih reakcija na lekove. Brojni nalazi ukazuju da su razlike u odgovoru bolesnika na isti lek uslovljene genetskim varijacijama, i predmet su istraživanja farmakogenetike. Iako se farmakogenetika uglavnom izjednačuje sa pojmom farmakogenomika, farmakogenetika se uglavnom odnosi na varijacije u jednom genu koje utiču na odgovor na lek, dok je farmakogenomika šira oblast, koja ispituje kako svi geni u genomu povezani sa metabolizmom određenog leka mogu uticati na odgovor na dati lek. U ovom radu prevashodno će biti opisane individualne varijacije u odgovoru na lekove koje nastaju usled jednonukleotidnih polimorfizama u genima koji kodiraju ciljne proteine lekova, enzime koji metabolišu lekove, transportere lekova, kao i polimorfizmi gena koji su odgovorni za toksičnost i preosetljivost na lekove. Određivanje farmakogenetskog profila bolesnika moglo bi da ukaže na bolesnike koji su u povećanom riziku od pojave neželjenih efekata lekova (kod kojih bi trebalo da se primene niže doze ili drugi lekovi) i na one kod kojih će se najverovatnije postići željeni terapijski efekat, odnosno da omogući individualizaciju terapije.

Ključne reči: individualna varijabilnost u odgovoru na lek, farmakogenomika,
farmakogenetika, polimorfizmi, individualizovana terapija

Uvod

Poznato je da neki lek, koji se u lečenju velikog broja bolesnika pokazao kao efikasan, kod jednog broja bolesnika nema terapijski efekat. Osim toga, lek koji je neškodljiv za veliku većinu bolesnika kod nekih može izazvati ozbiljne neželjene reakcije, pa čak i smrt. Iako se za veliku individualnu varijabilnost u efikasnosti i bezbednosti lekova zna od samih početaka humane medicine, pokazalo se da objašnjenje ove raznolikosti u reakciji na neki lek nije nimalo jednostavan zadatak. Danas nema dileme da je velika individualna varijabilnost u efikasnosti leka i reakcijama na lek veoma važna odrednica u kliničkoj upotrebi tog leka, a može biti i odlučujući faktor u povlačenju sa tržišta nekih lekova, kao i prepreka u razvoju novih terapijskih agenasa.

Kasnih 1950-tih godina, na osnovu kliničkih zapažanja, kao važan faktor individualne varijabilnosti u odgovoru na lek, prepoznata je genetska raznolikost među ljudima (1-3). Veoma interesantno bilo je i zapažanje da su individualne varijacije u odgovoru na lek često veće između bolesnika, nego što su kod istog bolesnika koji ponovo prima lek posle nekog vremena (4, 5). Ovakva zapažanja su doprinela nastanku farmakogenetike, nauke čiji je zadatak bio da ukaže na uticaj genetskih varijacija pojedinih gena na individualnu varijabilnost u odgovoru na terapiju. Kako je raslo znanje vezano za humanu genetiku, postalo je jasno da postoje individualne varijacije u sekvencama dezoksiribonukleinske kiseline (DNK) odgovorne za različite aspekte metabolizma određenih lekova, kao što su sinteza i/ili regulacija ciljnih proteina na koje deluju lekovi, enzima koji metabolišu lekove i transportera lekova. Pokazano je da ove varijacije mogu uticati na individualne razlike u odgovoru na lek i na pojavu neželjenih dejstava leka kod nekih bolesnika (6-12). Sa ovog stanovišta, sekvenciranje kompletnog humanog genoma i razvoj novih molekularnobioloških tehnika omogućili su začajan napredak u analiziranju uticaja varijacija genskih sekvenci na patogenezu nekih bolesti kao i na terapijski odgovor na lekove. Bolje poznavanje interakcije samog genoma i razvoja bolesti, kao i interakcije genoma i lekova dovelo je do proširivanja znanja iz oblasti farmakogenetike i transformacije same farmakogenetike u širu naučnu oblast – farmakogenomiku.

U ovom radu prevashodno će biti opisane individualne genetičke varijacije koje nastaju usled jednonukleotidnih polimorfizama (*engl.* single nucleotide polymorphism, SNP) u genima koji kodiraju ciljne proteine lekova, enzime koji metabolišu lekove, transportere lekova, kao i polimorfizmi gena koji su odgovorni za toksičnost i preosetljivost na lek, koji mogu biti povezani sa varijacijama u odgovoru na lek. Kada govorimo o SNP-ovima važno je znati da je učestalost pojedinih genetičkih varijacija različita u različitim etničkim grupama. Polimorfizam koji je čest u jednoj populaciji može biti izuzetno redak u drugoj, pa je samim tim njegov značaj kao farmakogenomskog markera ograničen samo na populaciju u kojoj je zastupljen.

Polimorfizmi u genima koji kodiraju ciljne proteine lekova

Polimorfizmi u genima koji kodiraju ciljne proteine lekova mogu direktno uticati na funkciju samog proteina, na njegovu interakciju sa lekom, a mogu imati uticaj i na jedno i na drugo istovremeno. U svakom slučaju, oni mogu imati značajne kliničke efekte na odgovor na lek.

Najčešće primenjivani oralni antikoagulans danas je varfarin. Ovaj lek deluje na enzim vitamin K epoksidnu reduktazu (*engl.* vitamin K epoxide reductase, VKOR), preciznije na subjedinicu 1 enzima (*engl.* VKOR complex subunit 1, VKORC1) (13, 14). Varfarin inhibira enzim VKORC1 što dovodi do smanjenja redukcije vitamina K i produkcije hipofunkcionalnih faktora koagulacije, što dovodi do sprečavanja koagulacije. Opisano je više genetičkih varijanti (polimorfizama) u kodirajućem regionu gena za *VKORC1* među kojima su i A41S, V45A, R58G, V66M, i L128R. Učestalost ovih varijanti u humanoju populaciji je mala (< 0,1%), ali je za svaku od njih pokazano da je povezana sa varfarinskom rezistencijom (14-18). Ovde je važno naglasiti da i različite genetičke varijante nekih drugih gena (npr. *CYP2C9*, *PROC*, *GGCX*) takođe mogu uticati na terapijski odgovor na varfarin. Procenjuje se da je uticaj *VKORC1* genetičkih varijanti na određivanje doze varfarina približno 25% (19).

Ciljni receptor za β -agoniste, kao što je salbutamol, je β_2 -adrenoreceptor, kodiran *ADRB2* genom. Dve genetičke varijante u *ADRB2* genu, R16G i Q27E, dovode do promena na nivou samog *ADRB2* proteina, odnosno β_2 -adrenoreceptora. R16G genetička varijanta dovodi do stvaranja proteina u kojem je 16. aminokiselina arginin (Arg) ili glicin (Gly), dok Q27E indukuje stvaranje proteina u kojem je 27. aminokiselina u proteinu glutamin (Gln) ili glutamat (Glu). Obe varijacije su česte, s alelskim učestalostima od 0,4 i 0,6, respektivno. Obe varijante imaju veliki klinički značaj prilikom terapije β -agonistima. Na primer, salbutamol dovodi do veće i brže bronhodilatacije kod Arg16/Arg16 homozigota u odnosu na nosioce Gly16 alela (Arg16/Gly16 i Gly16/Gly16). Pokazano je da je maksimalni procenat uvećanja forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi 18% kod nosilaca Arg16/Arg16, a samo 5% kod bolesnika sa Gly16 alelom, posle oralne doze od 8 mg salbutamola (20). U drugoj studiji pokazano je da infuzija izoproterenola dovodi do skoro kompletne desenzitizacije posle 90 minuta kod pacijenata sa Arg16/Arg16 genotipom, za razliku od pacijenata sa Gly16/Gly16 genotipom. Dalje, kada je u pitanju genetička varijanta Q27E, pokazano je da bolesnici koji su homozigotni nosioci Glu alela imaju veću maksimalnu vazodilataciju izazvanu izoproterenolom od onih sa Gln27 alelom (21).

Polimorfizmi u genima koji kodiraju enzime koji metabolišu lekove

Verovatno da nema leka u čijem metabolizmu ne učestvuje neki od mikrozomalnih citohrom P450 enzima (*engl.* cytochrome P450, CYP). U mnogim

slučajevima polimorfizmi gena koji kodiraju ove enzime su glavni faktor koji utiče na koncentraciju leka u plazmi, detoksikaciju ili aktivaciju leka u slučaju prolekova.

CYP2D6 metaboliše između 20% i 25% svih lekova dostupnih na tržištu, uključujući β -blokatore, antidepresive, antiaritmike i antipsihotike (22). Gen *CYP2D6* je visoko polimorfan. Alelske varijante su klasifikovane na osnovu enzimske aktivnosti i prikazane su u Tabeli I.

Tabela I *CYP2D6* polimorfizmi i karakteristike

Table I *CYP2D6* polymorphisms and characteristics

Fenotip	Karakteristike	Kliničke posledice
slabi metabolizeri	Glavne varijante: <i>CYP2D6</i> *3, -*4, -*5, -*6. Enzim inaktivan. 5% – 10% belci, 1% – 2% Kinezi i Japanci.	Visoka koncentracija leka u plazmi. Povećan rizik od neželjenih efekata leka. Upotreba manje doze leka.
intermedijarni metabolizeri	Glavne varijante: <i>CYP2D6</i> *9, -*10, -*41. Slaba rezidualna enzimaska aktivnost.	Manja doza za neke bolesnike.
ekstenzivni metabolizeri	Nije uniformna grupa. Normalan metabolizam leka.	Standardne doze za većinu bolesnika.
ultra ekstenzivni metabolizeri	Multiple kopije <i>CYP2D6</i> . Veoma jaka enzimaska aktivnost. 1% – 2% belaca, 30% Etiopljana.	Veoma niska konc. leka u plazmi. Gubitak efikasnosti leka. Potrebne veće doze leka.

Preuzeto iz 22.

Danas su metode za efikasno kliničko testiranje *CYP2D6* alelskih varijanti lako dostupne, i zbog toga, ukoliko je *CYP2D6* uglavnom odgovoran za postizanje odgovarajućeg nivoa leka u krvi, lekar će odrediti dozu koja je bezbedna i efikasna za konkretnog bolesnika. Tako bi bolesnici koji su nosioci *CYP2D6**3, -*4, -*5, ili -*6 alela trebalo da dobiju smanjenu dozu antidepresiva da bi se izbegla ili umanjila neželjena dejstva (23).

Drugačija je uloga enzima *CYP2D6* u metabolizmu leka tamoksifena koji se koristi u terapiji kancera dojke. *CYP2D6* određuje brzinu konverzije proleka tamoksifena u aktivne metabolite, 4-hidroksitamoksifen i endoksifen. Oba metabolita

imaju značajno veći afinitet za ciljani protein (estrogenski receptor, ER) i bolje inhibiraju deobu kancerskih ćelija u terapiji ER pozitivnog kancera dojke u odnosu na sam tamoksifen (24), odnosno kada CYP2D6 enzim ne radi. Bolesnice koje imaju multiple kopije funkcionalnog *CYP2D6* gena imaju veću srednju koncentraciju endoksifena u plazmi od drugih bolesnica, što je posledica veće aktivnosti samog CYP2D6 enzima (25). Alel *CYP2D6*4* je najčešći nefunkcionalni alel u ovom genu kod belaca. U retrospektivnoj studiji, u kojoj je tamoksifen davan ženama u menopauzi kojima je hirurški uklonjen ER pozitivan kancer dojke, bolesnice sa *CYP2D6*4/*4* genotipom su imale kraće vreme do relapsa i lošije preživljavanje u poređenju sa bolesnicama koje su imale jedan ili ni jedan **4* alel (26). S druge strane, veća učestalost umerenih do ozbiljnih napada valunga je zabeležena kod bolesnica koje imaju jedan ili nemaju ni jedan **4* alel (20%) u odnosu na homozigotne nosice **4* alela (0%). Nedavno je takođe pokazano da u poređenju sa drugim ženama koje imaju rak dojke i primaju tamoksifen, one koje imaju HER2 (*engl.* human epidermal growth factor receptor 2)/neu pozitivni rak dojke i koje su još i CYP2D6 izrazito brzi metabolizeri tamoksifena usled prisustva više kopija gena za *CYP2D6*, imaju manju stopu recidiva (27).

Enzim CYP2C9 je uključen u metabolizam mnogih klinički značajnih lekova (tolbutamid, fenitoin, S-varfarin, flurbiprofen i dr.). Do danas je identifikovano više od 30 alelskih formi *CYP2C9* gena. Dve najčešće alelske varijante su *CYP2C9*2* i *CYP2C9*3*, koje utiču na znatno smanjenu enzimsku aktivnost. Približno 1% bele populacije su homozigotni nosici alela *CYP2C9*2*, a 0,4% su homozigotni nosioci alela *CYP2C9*3* (28). U kineskoj i japanskoj populaciji homozigotni nosici alela *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3* i heterozigotni nosici alela *CYP2C9*1/*2* su veoma retki, dok heterozigotni nosioci *CYP2C9*1/*3* čine 4% ovih populacija. Kod bolesnika koji primaju varfarin i imaju divlji tip ovog enzima (*CYP2C9*1*) S-varfarin se metabolize normalno. Bolesnici koji imaju *CYP2C9*2* i/ili *CYP2C9*3* alele su slabi metabolizeri pa zahtevaju redukovane dnevne doze leka. Kod ovih bolesnika rizik od neželjenih efekata varfarina je 2 do 3 puta veći u odnosu na nosioce *CYP2C9*1*. Ispitivanje na 200 pedijatrijskih bolesnika koji su primali varfarin posle operacije srca, pokazalo je da se bolesnici, kod kojih se doza leka određuje na osnovu genotipa, zadržavaju u proseku nedelju dana kraće na bolničkom lečenju u odnosu na bolesnike kod kojih je terapija određena standardnom procedurom (29).

Pored citohromnih enzima i mnogi drugi enzimi igraju važnu ulogu u metabolizmu lekova i samim tim utiču i na njihov efekat. Primer je tiopurin S-metiltransferaza (*engl.* thiopurine S-methyltransferase, TPMT) koja katalizuje S-metilaciju 6-merkaptopurina, azatioprina i tioguanina i tako ih inaktivira. Ovi lekovi se koriste u lečenju leukemija i autoimunskih bolesti. Identifikovano je više od 20 alelskih varijanti *TPMT* gena, pri čemu *TPMT*2*, *TPMT*3A* i *TPMT*3C* aleli najčešće utiču na smanjenu aktivnost TPMT enzima (30, 31). Približno 90% bele populacije ima visoku

TPMT enzimsku aktivnost, 10% umerenu aktivnost (heterozigotni nosioci) i 0,3% slabu ili uopšte nema TPMT enzimsku aktivnost. Po dobijanju standardne doze leka nosioci defektnog *TPMT* alela akumuliraju više citotoksičnih tiopurinskih nukleotida u odnosu na nosioce divljeg tipa, što dovodi do ozbiljne hematološke toksičnosti. Kod ovih pacijenata neophodno je odrediti manju dozu leka. Takođe, pokazano je da promotorski region *TPMT* gena može sadržati različit broj GC bogatih tandemskih ponovaka (*engl.* GC-rich tandem repeats - VNTRs). Konkretno, A, B i C, koji sadrže od 3 do 9 ponovaka daju VNTR A_nB_mC arhitekturu *TPMT* promotora što utiče na transkripciju gena, pa time i na količinu enzima (32).

Neželjene reakcije na lek su glavni ograničavajući faktor za primenu nekog leka u terapiji. Neki od neželjenih efekata mogu se povezati sa polimorfizmima u genima koji su odgovorni za metabolizam ovih lekova. Lek irinotekan je potentni inhibitor DNK topoizomeraze I koji se koristi u terapiji kolorektalnog kancera i kancera pluća (33). Karboksilacijom u jetri, lek se prevodi u svoj aktivni metabolit SN-38. Visoki nivoi SN-38 mogu da dovedu do ozbiljnih neželjenih efekata, u koje spadaju teška mijelosupresija kod 15% do 20% bolesnika i ozbiljna dijareja kod 20% do 25% bolesnika. SN-38 se metaboliše glukouronidacijom preko enzima UDP-glukoronosiltransferaze 1A1 (*UGT1A1*) i u manjoj meri preko članova drugih *UGT* familija. Konjugovani SN-38 se sekretuje u žuč preko *ABCC2* transportera i verovatno još nekoliko sličnih transportera. Gen za *UGT1A1* je visoko polimorfan, pa se nosioci nekih alelskih varijanti potencijalno mogu suočiti sa opisanim neželjenim efektima. Varijanta *UGT1A1**28 ima sedam, umesto šest TA ponovaka u promotoru *UGT1A1* gena, što dovodi do znatnog smanjenja ekspresije samog gena (za približno 30% do 80%) i kao posledica toga dolazi do smanjenja glukouronidacije metabolita SN-38 (34, 35). Nosioci *UGT1A1**28 alela imaju povećane nivoe SN-38 u krvi i zato su podložniji neželjenim efektima pri terapiji normalnim dozama irinotekana.

Neželjene reakcije na lek mogu uključiti i reakcije preosetljivosti, koje mogu biti opasne po život, zahtevaju hospitalizaciju i promenu leka. Lek abakavir, potentni inhibitor reverzne transkriptaze HIV-1, može izazvati potencijalno smrtonosni sindrom preosetljivosti, kod približno 5% do 9% pacijenata. Ova preosetljivost je snažno povezana sa genetičkom varijantom *HLA-B*5701* i kombinacijom ovog alela sa *Hsp70-Hom M493T* polimorfizmom (36, 37). *HLA-B*5701* je molekul koji prezentuje antigen, dok *Hsp70* proteini potpomažu prezentaciju antigena, pre svega ukrštenu prezentaciju egzogenih antigena $CD8^+$ T ćelijama. Pretpostavlja se da *HLA-B*5701* i *Hsp70-Hom* zajedno utiču na način na koji se abakavir prezentuje T limfocitima što dovodi do reakcije preosetljivosti. Prospektivna, duplo – slepa, randomizirana studija u koju je bilo uključeno 1956 bolesnika inficiranih HIV-1 virusom iz 19 zemalja, pokazala je da prospektivno određivanje genotipa pacijenata sa *HLA-B*570* alelom i na osnovu toga

određivanje adekvatne terapije abakavirom umanjuje rizik od preosetljivosti izazvane ovim lekom (38). Meta – analiza iz 2015. godine je potvrdila ove rezultate (39).

Polimorfizmi u genima koji kodiraju transportere lekova

Transporteri lekova utiču na resorpciju, raspodelu i eliminaciju lekova tako što kontrolišu njihov ulazak i izlazak iz ćelije. Sve je više dokaza da polimorfizmi u genima koji kodiraju transportere lekova mogu imati ozbiljan uticaj na efikasnost i bezbednost leka.

Protein rezistencije raka dojke (*engl.* breast cancer resistance protein, BCRP) je ABC transporter (ABCG2) važan za intestinalnu resorpciju i bilijarno izlučivanje lekova, metabolita lekova i nekih toksičnih ksenobiotika (40). Varijanta *C421A ABCG2* gena dovodi do promene u BCRP (Gln141Lys) proteinu. Učestalost ove varijante je 30% do 60% kod Azijata, a 5% do 10% kod belaca i Afroamerikanaca. Bolesnici koji su heterozigotni nosioci ove varijante imaju 3 puta veće nivoe diflomotekana (antikancerski lek) u plazmi (41). Transporter ABCG2 ima i važnu ulogu u dispoziciji rosuvastatina (statin). Pokazano je da *ABCG2 C421A* varijanta utiče na farmakokinetiku i terapijski efekat ovog leka u populaciji Kineza i belaca (42, 43). U ispitivanju u kojem je učestvovalo 305 kineskih pacijenata sa hiperholesterolemijom koji su lečeni rosuvastatinom u dozi od 10 mg na dan, *C421A* varijanta je bila dovedena u vezu sa većim smanjenjem nivoa LDL holesterola (44).

Zaključak

Klinički fenomeni od interesa za farmakogenetičko testiranje su izostanak terapijskog odgovora i pojava neželjenih reakcija. Baza farmakogenetičkih podataka (<https://www.pharmgkb.org/index.jsp>) danas ima vodiče za upotrebu 35 lekova. Upozorenje o neophodnosti realizacije genetičkog testa američka Agencija za lekove (*engl.* U.S. Food and Drug Administration, FDA) je uvrstila u sažetak karakteristika za 51 lek, dok se genetičko testiranje preporučuje za šest lekova. Varfarin, tramadol, atorvastatin, simvastatin, fenitoin, pantoprazol i metoklopramid neki su od lekova za koje je genetičko testiranje okarakterisano kao „izvodljivo” (45).

U oblasti farmakogenomike mnogo je izazova. Još uvek se ne zna dovoljno o uticaju gena na patogenezu nekih važnih oboljenja, na farmakodinamiku i farmakokinetiku leka, naročito kod kompleksnih oboljenja. Zatim, relacije između SNP-ova i drugih polimorfizama i kliničkih fenotipova terapijskog odgovora nisu uvek jasne i jednoznačne. Nema sumnje da će za dalji napredak biti neophodne velike prospektivne studije kako bi se procenila korist i isplativost genotipizacije i individualizovane medicine.

Literatura

1. Kalow W and Staron N. On distribution and inheritance of atypical forms of human serum cholinesterase, as indicated by dibucaine numbers. *Can J Biochem Physiol* 1957; 35:1305–1320.
2. Kalow W and Gunn DR. Some statistical data on atypical cholinesterase of human serum. *Ann Hum Genet* 1959; 23:239–250.
3. Evans DA, Manley KA, McKusick VA. Genetic control of isoniazid metabolism in man. *Br Med J* 1960; 2:485–491.
4. Vesell ES. Pharmacogenetic perspectives gained from twin and family studies. *Pharmacol Ther* 1989; 41:535–552.
5. Kalow W, Tang BK, Endrenyi L. Hypothesis: comparisons of inter- and intra-individual variations can substitute for twin studies in drug research. *Pharmacogenetics* 1998; 8:283–289.
6. Lu AY. Drug-metabolism research challenges in the new millennium: individual variability in drug therapy and drug safety. *Drug Metab Dispos* 1998; 26:1217–1222.
7. Meyer UA. Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet* 2000; 356:1667–1671.
8. Evans WE and McLeod HL. Pharmacogenomics—drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med* 2003; 348:538–549.
9. Weinshilboum R. Inheritance and drug response. *N Engl J Med* 2003; 348:529–537.
10. Evans WE and Relling MV. Moving towards individualized medicine with pharmacogenomics. *Nature* 2004; 429:464–468.
11. Eichelbaum M, Ingelman-Sundberg M, Evans WE. Pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Annu Rev Med* 2006; 57:119–137.
12. Lin JH. Pharmacokinetic and pharmacodynamic variability: a daunting challenge in drug therapy. *Curr Drug Metab* 2007; 8:109–136.
13. Li T, Chang CY, Jin DY, Lin PJ, Khvorova A, and Stafford DW. Identification of the gene for vitamin K epoxide reductase. *Nature* 2004; 427:541–544.
14. Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V, Conzelmann E, Hortnagel K, Pelz HJ et al. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature* 2004; 427:537–541.
15. Bodin L, Horellou MH, Flaujac C, Lorient MA, and Samama MM. A vitamin K epoxide reductase complex subunit-1 (VKORC1) mutation in a patient with vitamin K antagonist resistance. *J Thromb Haemost* 2005; 3:1533–1535.
16. Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, Nickerson DA, Eby CS, McLeod HL, et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med* 2005; 352:2285–2293.
17. Rettie AE and Tai G. The pharmacogenomics of warfarin: closing in on personalized medicine. *Mol Interv* 2006; 6:223–227.
18. Au N and Rettie AE. Pharmacogenomics of 4-hydroxycoumarin anticoagulants. *Drug Metab Rev* 2008; 40:355–375.
19. Schwarz UI and Stein CM. Genetic determinants of dose and clinical outcomes in patients receiving oral anticoagulants. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80:7–12.

20. Lima JJ, Thomason DB, Mohamed MH, Eberle LV, Self TH, and Johnson JA. Impact of genetic polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor on albuterol bronchodilator pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65:519–525.
21. Dishy V, Sofowora GG, Xie HG, Kim RB, Byrne DW, Stein CM et al. The effect of common polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor on agonist-mediated vascular desensitization. *N Engl J Med* 2001; 345:1030–1035.
22. Ma Q, Lu AY. Pharmacogenetics, pharmacogenomics, and individualized medicine. *Pharmacol Rev.* 2011; 63(2):437-59.
23. Rakić A, Miljković B, Pokrajac M. Genetički polimorfizam izoenzima citohroma P450. *Arh farm* 2004; 54(1-2):61-76
24. Jin Y, Desta Z, Stearns V, Ward B, Ho H, Lee KH et al. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:30–39.
25. Borges S, Desta Z, Li L, Skaar TC, Ward BA, Nguyen A et al. Quantitative effect of CYP2D6 genotype and inhibitors on tamoxifen metabolism: implication for optimization of breast cancer treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80:61–74.
26. Goetz MP, Rae JM, Suman VJ, Safgren SL, Ames MM, Visscher DW et al. Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes. *J Clin Oncol* 2005; 23:9312–9318.
27. Yazdi MF, Rafeian S, Gholi-Nataj M, Sheikhha MH, Nazari T, Neamatzadeh H. CYP2D6 Genotype and Risk of Recurrence in Tamoxifen Treated Breast Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16(15): 6783-7.
28. Lee CR, Goldstein JA, and Pieper JA. Cytochrome P450 2C9 polymorphisms: a comprehensive review of the in-vitro and human data. *Pharmacogenetics* 2002; 12: 251–263.
29. Tabib A, Najibi B, Dalili M, Baghaei R, Poopak B. Enzyme Polymorphism in Warfarin Dose Management After Pediatric Cardiac Surgery. *Res Cardiovasc Med* 2015; 4(3): e27963.
30. Zhou SF, Di YM, Chan E, Du YM, Chow VD, Xue CC et al. Clinical pharmacogenetics and potential application in personalized medicine. *Curr Drug Metab* 2008; 9:738–784.
31. Katara P, Kuntal H. TPMT Polymorphism: When Shield Becomes Weakness. *Interdiscip Sci* 2015. [Epub ahead of print]
32. Kotur N, Stankovic B, Kassela K, Georgitsi M, Vicha A, Leontari I et al. 6-mercaptopurine influences TPMT gene transcription in a TPMT gene promoter variable number of tandem repeats-dependent manner. *Pharmacogenomics* 2012;13(3):283-95.
33. Tukey RH, Strassburg CP, and Mackenzie PI. Pharmacogenomics of human UDP-glucuronosyltransferases and irinotecan toxicity. *Mol Pharmacol* 2002; 62:446–450.
34. Kadakol A, Ghosh SS, Sappal BS, Sharma G, Chowdhury JR, and Chowdhury NR Genetic lesions of bilirubin uridine-diphosphoglucuronate glucuronosyltransferase (UGT1A1) causing Crigler-Najjar and Gilbert syndromes: correlation of genotype to phenotype. *Hum Mutat* 2000; 16:297–306.

35. Zhang D, Zhang D, Cui D, Gambardella J, Ma L, Barros A et al. Characterization of the UDP glucuronosyltransferase activity of human liver microsomes genotyped for the UGT1A1*28 polymorphism. *Drug Metab Dispos* 2007; 35:2270–2280.
36. Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin AM, Moore C et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002; 359:727–732.
37. Martin AM, Nolan D, Gaudieri S, Almeida CA, Nolan R, James I et al. Predisposition to abacavir hypersensitivity conferred by HLA-B*5701 and a haplotypic Hsp70-Hom variant. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101:4180–4185.
38. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008; 358:568–579.
39. Tangamornsuksan W, Lohitnavy O, Kongkaew C, Chaiyakunapruk N, Reifeld B, Scholfield NC et al. Association of HLA-B*5701 genotypes and abacavir-induced hypersensitivity reaction: a systematic review and meta-analysis. *J Pharm Pharm Sci* 2015; 18(1):68-76.
40. Gradhand U and Kim RB. Pharmacogenomics of MRP transporters (ABCC1–5) and BCRP (ABCG2). *Drug Metab Rev* 2008; 40:317–354.
41. Sparreboom A, Gelderblom H, Marsh S, Ahluwalia R, Obach R, Principe P et al. Diflomotecan pharmacokinetics in relation to ABCG2 421C>A genotype. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76:38–44.
42. Zhang W, Yu BN, He YJ, Fan L, Li Q, Liu ZQ et al. Role of BCRP 421C>A polymorphism on rosuvastatin pharmacokinetics in healthy Chinese males. *Clin Chim Acta* 2006; 373:99–103.
43. Keskitalo JE, Zolk O, Fromm MF, Kurkinen KJ, Neuvonen PJ, and Niemi M. ABCG2 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of atorvastatin and rosuvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 86:197–203.
44. Tomlinson B, Hu M, Lee VW, Lui SS, Chu TT, Poon EW et al. ABCG2 polymorphism is associated with the low-density lipoprotein cholesterol response to rosuvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87:558–562.
45. PharmGKB. Dostupno na: <https://www.pharmgkb.org/view/drug-labels.do>.

Pharmacogenetics and pharmacogenomics - the impact of the single nucleotide polymorphisms in drug response

Ivan Jančić*, Nevena Arsenović Ranin

Belgrade University – Faculty of Pharmacy, Department of Microbiology and Immunology, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

*Correspondence to: e-mail ijancic@pharmacy.bg.ac.rs (Tel: +381 11 3951207)

Summary

Individual variation in response to drugs is an important clinical problem, which ranges from failure to respond to the drug, over adverse reactions to drugs, to interactions among drugs being administered concurrently. Numerous findings indicate that the differences in the patients response on the same drug are caused by genetic variations. This is the subject of pharmacogenetics. Although pharmacogenetics generally equated with the concept of pharmacogenomics, pharmacogenetics is primarily related to variations in a single gene that influence the on drug response, while pharmacogenomics is a broader term, which studies how all of the genes (the genome) can influence responses to drugs. In focus of this paper will be individual variation in response to drugs arising from single nucleotide polymorphisms in genes encoding the drug target proteins, enzymes that metabolize drugs, drug transporters, and polymorphisms of genes responsible for toxicity and hypersensitivity to drugs. Determination of pharmacogenetic profile of patients could point out patients who are at increased risk of adverse drug effects (for which drug should be applied at lower doses or other drugs can be used) and those in which are likely to achieve the desired therapeutic effect, and so to enable individualization of therapy.

Keywords: Individual variability in drug response, pharmacogenomics, pharmacogenetics, polymorphisms, individualized therapy
