

**RYCINA 14.1**

Zależność między genotypem i fenotypem w przypadku polimorfizmu *CYP2D6* a metabolizmem leku. (A) Możliwe genotypy w *locus CYP2D6*. Prawidłowo funkcjonalne allele są zaznaczone fioletowymi prostokątami, allele o zredukowanej aktywności są zaznaczone na różowo, a allele nieaktywne na kolor jasny. (B) Zdolność do metabolizowania wielu leków zależy od indywidualnego genotypu *CYP2D6*. (C) Rozkład częstości fenotypów zbadano w populacji białych Amerykanów poprzez stosunek derbizochiny do 4-hydroksy-debizochiny w moczu. (D) Słabi metabolizery wymagają mniejszych dawek do osiągnięcia tego samego stężenia leku przeciwdepresyjnego nortryptyliny niż metabolizery ultraszybcy.

(Zaadaptowane z Meyers U.: *Pharmacogenetics – five decades of therapeutic lessons from genetic diversity*. *Nat Rev Genet* 2004;5:669-676).

zapobiegania zakrzepom, lecz ze względu na różnicę w konieczności modyfikacji dawki komplikacje krwotoczne stosowania warfaryny są stosunkowo częste. W związku z tym, konieczne jest monitorowanie stężenia leku w celu takiego dawkowania warfaryny, aby zapobiegała zakrzepom, jednak nie powodowała krwotoków. U osób z przynajmniej jedną kopią *CYP2C9*2* lub *CYP2C9*3* konieczna jest niższa dawka warfaryny. Zgodnie z tym, krwawienia są częstsze przy stosowaniu tych samych dawek u tych pacjentów. Wariant *CYP2C9* wpływa więc nie tylko na metabolizm warfaryny, ale również na częstość objawów ubocznych. Zróżnicowanie genetyczne w jednym z celów farmakologicznych warfaryny, genu kodującego reduktazę epoksydu witaminy K (gen *VKORC1*, zob. tab. 14.1), również pomaga przewidzieć reakcję pacjenta na ten lek. Badania genetyczne mogą być wykonywane w kierunku zarówno *CYP2C9*, jak i *VKORC1*, aby umożliwić dobranie odpowiedniej dawki.

Farmakogenetyka oraz farmakogenomika powoli zaczynają zmieniać praktykę kliniczną, jednak tempo zmian najprawdopodobniej wzrośnie w kolejnych kilku dekadach (ramka 14.2). Ważnym zagadnieniem jest to, czy allele związane z reakcją na leki będą miały wpływ na praktykę kliniczną, a jeżeli tak, to w jakim zakresie. Profil genetyczny może być istotny, jeżeli lek jest powszechnie używany, a reakcja jest klinicznie ważna, gdy efekty terapeutyczny i toksyczny są trudne do oceny, jeśli działanie uboczne jest trudne do

przewidzenia na podstawie dotychczas dostępnych danych oraz gdy badanie genetyczne dostarcza łatwych do interpretacji wyników z dużą czułością i swoistością. Do dziś nie ma szacunków dotyczących tego, jak wiele kombinacji lek–profil genetyczny spełnia wspomniane kryteria użyteczności. Najprawdopodobniej jednak te profile farmakogenetyczne dowiodą swojej użyteczności przynajmniej w kilku sytuacjach klinicznych.

Badania genetyczne polimorfizmów odpowiadających za zróżnicowany metabolizm leków oraz efektywność ich stosowania mogą doprowadzić do lepszego przewidywania reakcji na leki oraz zredukowania liczby ich działań ubocznych.

Diagnostyka i monitorowanie powszechnie występujących chorób

W poprzedniej części wyjaśniono, jak informacje o genomie mogą być wykorzystane do oceny indywidualnego ryzyka na powszechnie występujące choroby oraz reakcje na leki. Informacje o genomie mogą również ułatwić rozpoznanie oraz monitorowanie terapii. Na przykład badanie z użyciem mikromacierzy DNA (rozd. 3) może być wykorzystane do oceny poziomu ekspresji każdego z transkrybowanych leków w określonej tkance. Profil ekspresji genów może być za-