



# SAKKOZÁS A MELLÉKHATÁS NÉLKÜLI TERÁPIÁÉRT

**A DNS bázissorendjének ismerete, valamint a genetikai kódok feltárása nemcsak a világról való ismereteinket gazdagította, de az orvoslásban is nagy változásokhoz vezetett. Az így feltárt eltérések miatt a beteg genetikai hátterének ismeretében a gyógyszer dózisa személyre szabottan beállítható. Az egyéni genetikai variációra épülő dózis sokkal jobb hatékonysággal és kevesebb mellékhatással bír. Mindemellett olyan betegek is gyógyszerelhetővé válhatnak, akiknek eddig fel nem fedett genetikai okokból kellett lemondaniuk a terápiáról.**

**B**ár a hang minden emberi nyelv alapegysége, a Biblia szerint Babel óta nincs (tudomásunk szerint pedig soha nem is volt) egységes, mindenki által beszélt nyelv a Földön. Ugyanígy mintha a sejtekben lévő örökítőanyagban is bábéli zúr uralkodna. A bázispárok sorrendje annyira változatos, hogy valójában még jól elkülönülő csoportok („DNS-nyelvek”) sincsenek, hanem minden ember egyéni különbséget mutat a bázissorrend tekintetében.

Amióta Watson és Crick 66 évvel ezelőtt leírták a DNS szerkezetét, szinte robbanásszerűen érik egymást a felfedezések. A *Human Genome Project* (HGP) során 2003-ra sikerült

feltárni a közel 3 billió bázispárból álló DNS bázissorrendjét. A kódrendszer megismerése óriási lépést jelentett a genetikában. Ezt tükrözi Francois Collins, a projekt egyik vezetőjének gondolata is: „...*kiváltságunknak érezzük, hogy megfejtethjük azt a nyelvet, ami az idők kezdete óta az élet legnagyobb csodájának számít; Isten nyelvét.*”

Sajnos a közös isteni nyelv, a genetika bábéli tornya hamar összedőlt, amikor több ezer DNS szekvenálása után a kutatók megállapították, hogy a DNS bázissorrendje nem jellemző általánosságban minden emberre, markáns egyéni különbségek vannak. Mivel a variációs lehetőség a négy bázis (adenin,

timin, citozin, guanin) alapján óriási, így a változatosság túlnő a kutatási kapacitáson. A kezelhetőség szempontjából a tudomány csak azon bázis variációkkal foglalkozik, melyek több mint 1 százalékban vannak jelen a humán genomban. Ezek elnevezése az SNP (single nucleotid polymorphism; ejtsd sznip). Ezek tehát olyan egypon-tos nukleotid polimorfizmusok, azaz változatok, amelyben egy DNS-szekvencián belül egyetlen bázispár változik – legtöbbször egy citozint cserél le egy timin –, de csak akkor tekintethetjük ezt a változást SNP-nek, ha a populáció legalább 1 százalékában megjelenik. Tekintettel arra, hogy ezek generációról generációra nem

sokat változnak, a populációkban való SNP-követés lineáris, öröklődési következtetéseket tesz lehetővé.

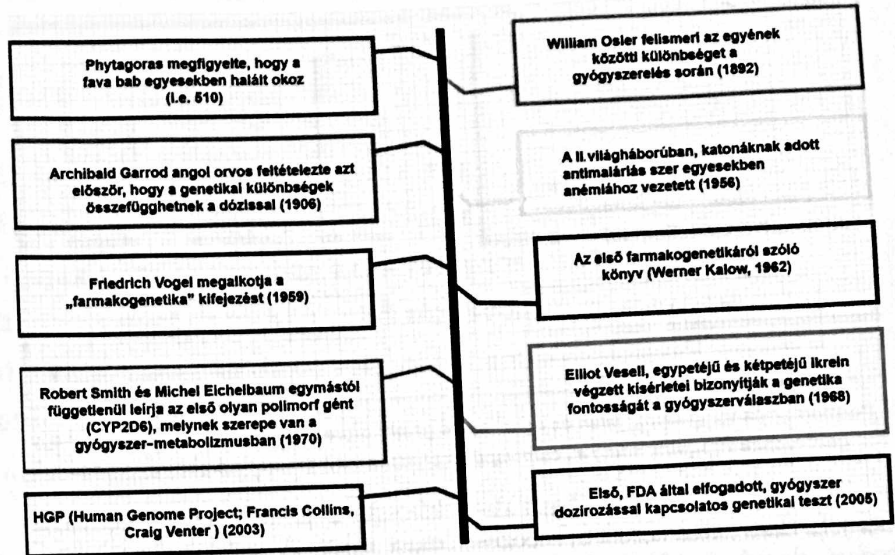
Az SNP-k jelenlétének felismerése több szempontból is fontosá vált: hozzájárult az evolúciós jelenségek megismeréséhez, kriminológiai, archeológiai azonosításokhoz, valamint fontossá vált a medicinában is. Az SNP-változatok felismerésével számos betegség hátterére kaptunk magyarázatot, lehetőségünk lett új biomarkerek felfedezésére, valamint a gyógyszeres terápiák módosítására is.

### Az egyiknek gyógyszer, a másiknak méreg

Habár a hagyományos gyógyszeres terápiák rengeteg beteg esetében hatékonyak, mégis a betegtájékoztatóban összefoglalt mellékhatások sokak számára igen rémisztőek. A beteg reménykedik abban, hogy az ő esetében ezekre nem kerül sor. Az, hogy egy gyógyszer nem mindenki esetében egyformán hatékony, sok tényező következménye. A XIX. század végén William Osler, a modern orvoslás megteremtője gyűjtötte össze azon tényezőket, melyek akkori tudása szerint kihathatnak a gyógyszerek hatására (kor, májfunkció, bélflóra stb.). Ha Osler ismerte volna a mai tudományos eredményeket, listája élén minden bizonnyal a genetikai hátteret szerepeltette volna, hiszen alapvetően fontos szerepet játszik a gyógyszerhatást érintő eltérésekben.

Különböző genetikai háttérrel bíró egyének másképp reagálnak ugyanarra a gyógyszerre. Az egyének közti genetikai különbség és a gyógyszerek hatása közt rejlő kölcsönhatást vizsgáló tudományterületet *farmakogenetikának*

**Vannak olyan gyógyszerek, melyek hatása függ az egyén genetikai hátterétől. A dózis beállításakor a genetikai variabilitás figyelembevétele elengedhetetlen, igazi sakkjátszma.**

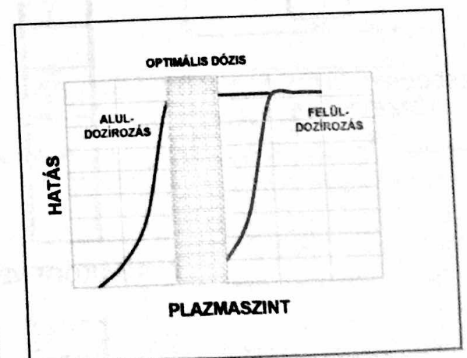
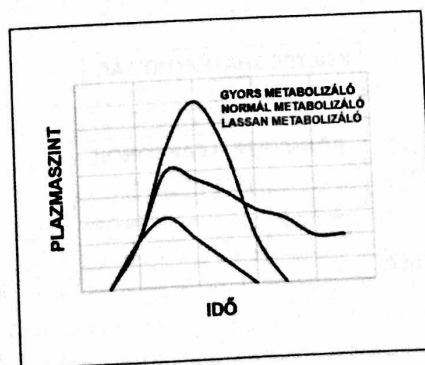


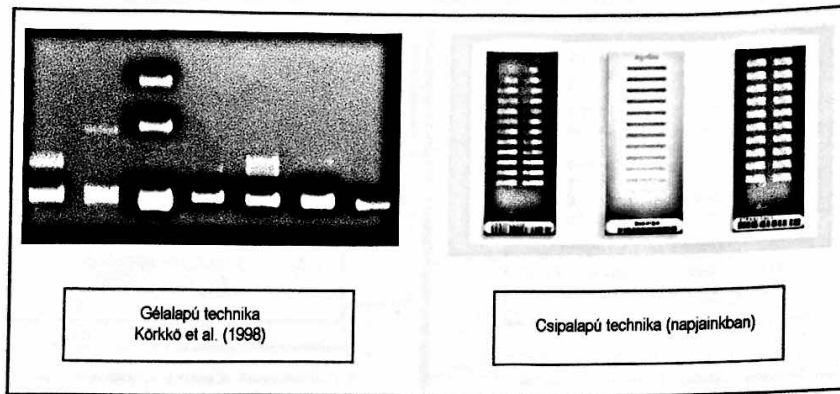
A farmakogenetika története Phytagorastól napjainkig

hívjuk. A farmakogenetika célja, hogy azonos betegségfenotípus mellett személyre szabott terápiát hozzon létre az egyéni genetikai különbségek alapján. A személyre szabás (individualizált gyógyszerterápia) nem minden esetben teljesíthető (hisz költséges és körülményes), ezért a gyakorlatban sokkal inkább elterjedt az úgynevezett *precíziós medicina*. A precíziós medicina a betegek csoportokba osztását jelenti, ahol egy-egy csoporton belüli betegek azonos dózist kapnak. A csoportok meghatározása konzorciális, tudományos eredményeken nyugszik. Például a gyógyszerlebonthatóság több csoportot különböztetünk meg (lassú, normál és gyors anyagcseréjűek, azaz metabolizálók), melyekhez arányosan eltérő dózis adható. Tehát a precíziós medicinában a dózis nem egyénre, hanem csoportra van optimalizálva, így az egyén érdekeit viszont kevésbé szolgálja.

A legtöbb gyógyszer esetében a dózis nem függ jelentősen a genetikai variabilitástól, ezért nem kell minden tableta bevétele előtt genetikai vizsgálatot végezni. De vannak olyan gyógyszerek, ahol a nem megfelelő dózis akár halálhoz is vezethet (ennek egyik példája a köhögéscsillapító kodein, aminek fő metabolitja a morfin). Ezen hatóanyagoknál főképp azok a SNP-kkel kapcsolatos tulajdonságok jelentősek, melyek a hatóanyag felszívódásával, eloszlásával, metabolizmusával, kiürülésével vagy a konkrét hatásmechanizmussal kapcsolatosak. Ezek oly mértékben függhetnek a genetikai polimorfizmustól, hogy a dózis módosításával életeket menthetünk. Egészen kiemelkedő példa a warfarin véralvadásgátló, melynél egy – a citokrom P450-t és a K-vitamint aktiváló – enzim polimorfizmusa miatt óriási különbségek lehetnek a vér-szintben, ami túl nagy dózis esetén

**Genetikai polimorfizmus hatása a gyógyszer farmakokinetikai és farmakodinámiai tulajdonságaira. A metabolizmusban jelentkező különbségek miatt azonos dózis bevétele mellett eltérést találunk a plazmaszintben. Ugyanez igaz a gyógyszerhatásra is, az optimális dózis egyénenként változó lehet.**





**Polimorfizmus vizsgálatok; jelen és múlt. Míg a gélelektroforézisen alapuló technikák egy-egy gént tudnak vizsgálni, addig a „csipalapú” technikák több tízezret mérnek egy időben.**

vérzékenységhez, az optimálisnál alacsonyabb dózis esetén viszont trombózishoz vezethet. Az ilyen terápiában a dózis meghatározása egyénileg történik, kórházi ellátásban. Egyéb véralvadástlók vérszintje is jelentősen függ a genetikai háttértől.

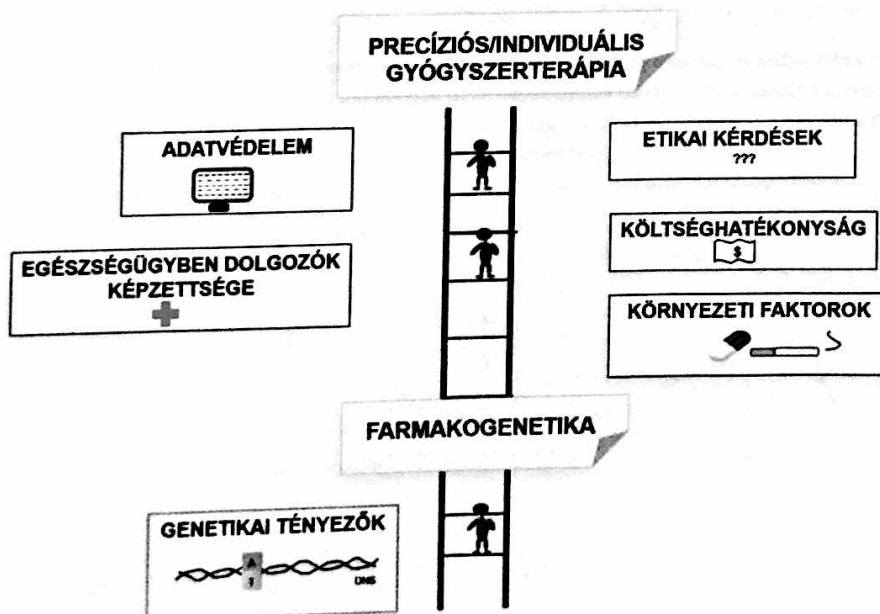
Bár igen ritka, de például az aszpirint átalakító enzimek (ciklooxygenázok) polimorfizmusa végett aszpirinrezisztencia alakulhat ki, aminek következménye lehet a csökkent trombózis elleni védelem, például koszorúérműtét után. A koleszterincsökkentő hatóanyagok, a sztatinok esetében a koleszterint szállító lipoprotein (apolipoprotein 2) fehérje génjének SNP-változata súlyos rabsdomiolízist (izomsorvadást) okozhat. Az asthma bronchiale esetén használatos  $\beta_2$ -agonisták csak bizonyos esetekben javallottak (más esetben kimondottan

károsak) a  $\beta_2$ -receptorok polimorfizmusa miatt. A széles körben használt vérnyomáscsökkentők ( $\beta_1$ -blokkolók) is egyéni beállításra szorulnak a  $\beta_1$ -receptorok variabilitása végett.

### Hatékony, de etikus?

A genetikai háttér ismerete számos etikai problémát vet fel. Egyrészt a populáció genetikai megosztottságára alapozva, a gyógyszergyárak a gyógyszerfejlesztés során kiválaszthatják a legnagyobb számú, polimorfizmust nem tartalmazó populációt („easy-to-treat” betegcsoport). Sajnos, így a kis létszámú, SNP-vel rendelkező egyének terápiás lehetőségei csökkennek. Manapság szerencsére számos olyan kisebb gyógyszerceg van, amely ezt a piaci rést kihasználja. Ugyanez fordítva is igaz, mert ha a populáció,

**A személyre szabott terápia megvalósulását befolyásoló tényezők. A farmakogenetikai háttérén kívül, ami magában foglalja a génvariációk fontos szerepét a dózis meghatározásakor, még számos egyéb tényezőnek kell megfelelni, hogy a személyre szabott terápia a gyakorlatban megvalósuljon**



amelyen a gyógyszerhatást vizsgálják, nagyon heterogén, az igazi hatás elveszhet a matematikai elemzések során. Ha viszont az SNP-k ismeretében egy homogénebb populáción vizsgáljuk a gyógyszerhatást, a biológiai hatás értelmezhetőbb lesz a genetikai meghatározottság alapján. Ennek jó példája a HIV-ellenes Abacavir gyógyszer. Az Abacavir forgalomba hozása után a betegek 5 százalékában a gyógyszer komoly allergiás reakciót váltott ki. Sajnos, a mai rendelkezések szerint, ilyen mellékhatás mellett a gyógyszert ki kell venni a forgalomból. Ha viszont sikerül bizonyítani, hogy a mellékhatás csak akkor jelentkezik, ha a beteg egy bizonyos génre nézve polimorf, akkor genetikai tesztek elvégzése után kizárható a terápiából az a populáció, amelyek tagjai nem megfelelően reagálnak, akiknél súlyos mellékhatások jelentkezhetnek. Ilyen esetben egy genetikai vizsgálat kifejlesztése és kötelezővé tétele lehetővé teszi azt, hogy a gyógyszer továbbra is forgalomban maradjon.

A másik fontos kérdés, hogy mennyire szabad kiemelni a genetikai adottságokat egy gyógyszer dózisának meghatározásakor. A hagyományos orvoslásban csupán a kort és a testsúlyt vették figyelembe, most több gyógyszernél csak a génprofil. Mindkét hozzáállás igen merész, hiszen önmagában sem a genetikai polimorfizmusok, sem a testsúly vagy a kor nem ad valós útmutatást a dózis kialakításához, hanem számos, egyéb tényező is fontos lehet.

A mai álláspont az, hogy a „dózis-szabás” a normál allélt hordozó populációhoz legyen beállítva, majd a kisebb polimorf csoportoknál a farmakogenetikai következtetések fényében történjen meg a hatásos mennyiség meghatározása.

Napjainkban a farmakogenetika rohamosan fejlődő tudományág, melynek ismerete egyre inkább szükségessé válik a gyógyszerelés során. A gének optimális gyógyszerdózisra gyakorolt hatásának ismerete lehetővé teszi az egyénre szabott gyógyszerkúra elterjedését, mely mellékhatásmentes, hatékony és biztonságos terápiát jelentenek a beteg számára.

TAMÁSI VIOLA

A kutatást az MTA, Bolyai János Ösztöndíj, ÚNKP-18-4-SE-127. pályázat támogatta