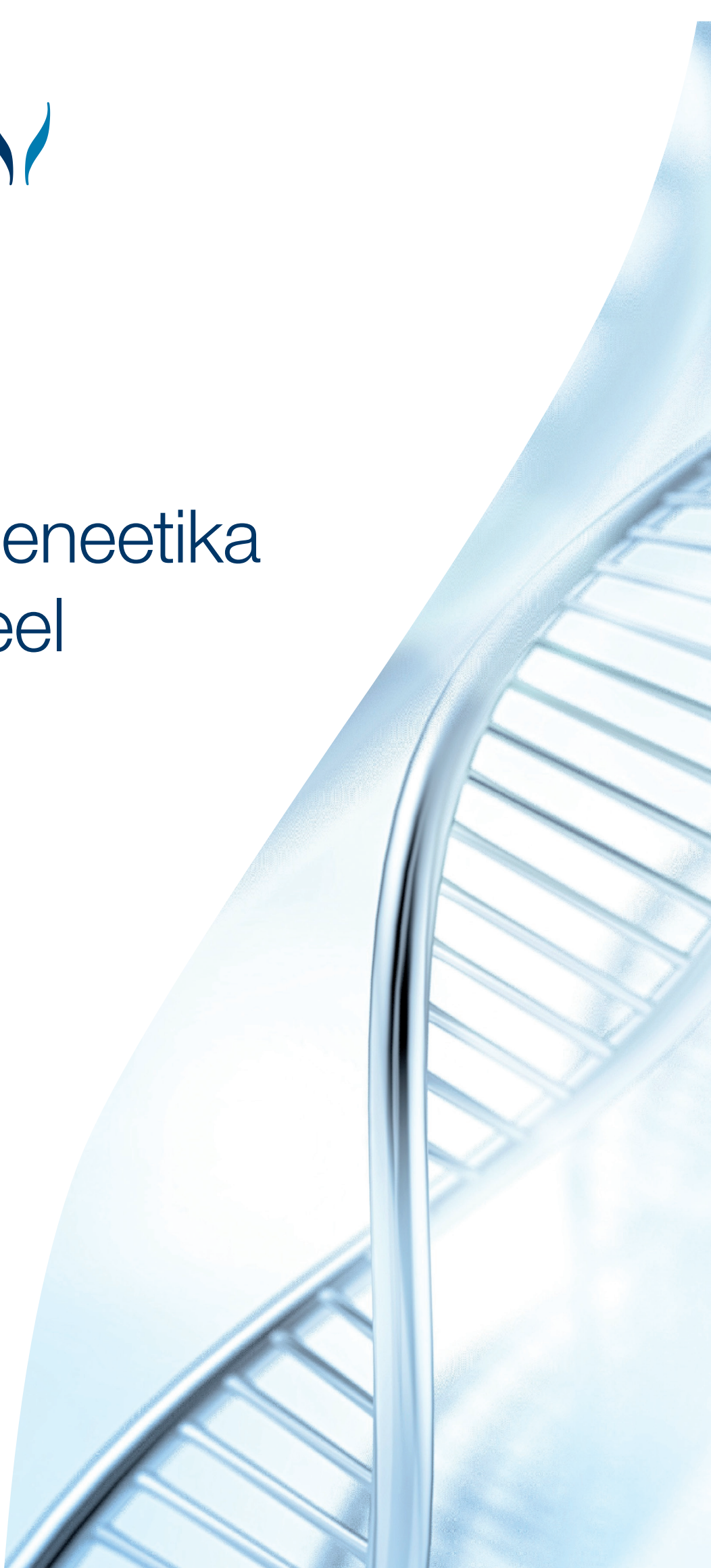




Farmakogeneetika DNA paneel

Arsti meelespea



Farmakogeneetika optimaalse ravi tagamiseks

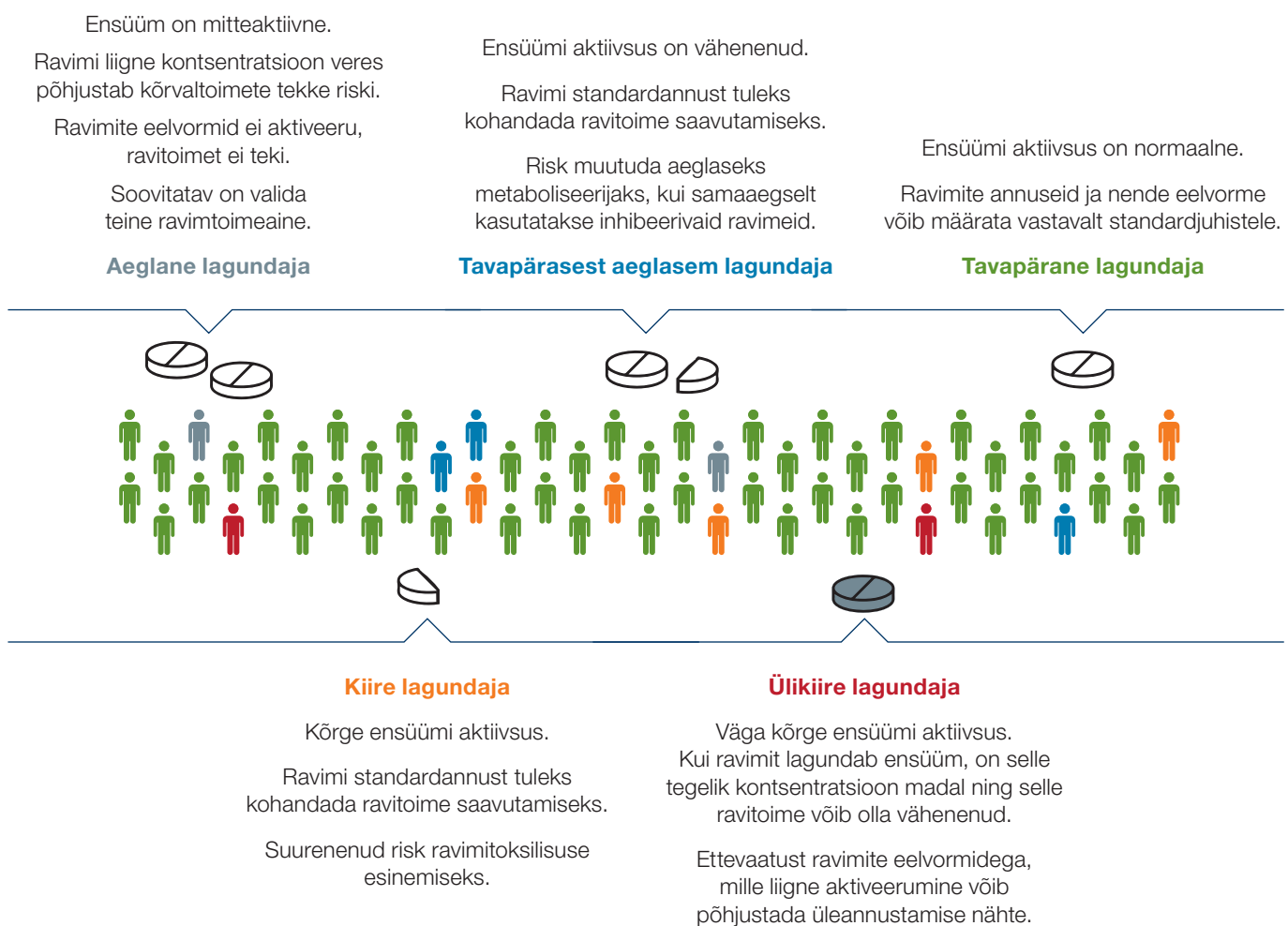
Farmakogeneetika eesmärgiks on määratleda organismis ravimite toimet mõjutavaid geenivariante ja selgitada geeni ning ravimi toimeaine vahelisi seoseid.

Ravimite metabolism vahendab ravimite biotransformatsiooni, reguleerides aktiivsete ja mitteaktiivsete metaboliitide taset. Ravimite metabolismis osalevad erinevad ensüümid. Ligikaudu 40% inimestest esineb geneetilisi variatsioone ensüümides, mis mõjutavad ravimite metaboliitide kõrvaldamise ja vajalike komponentide omastamise protsesse.

Üks ravim samas annuses ei sobi kõigile ühtmoodi – mõnele efektiivne ravimiannus võib teisele ravitoimet mitte avaldada, põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid või osutada eluohtlikuks. Kuni 20% ambulatoorsetel patsientidel esineb ravimite suhtes kõrvaltoimeid ning 10-20% statsionaarsetel patsientidel esineb hospitaliseerimise ajal vähemalt üks kõrvaltoime.

Farmakogeneetika DNA paneel võimaldab uurida patsiendi personaalset geeniprofiili ning vastavalt sellele määrata sobivad ravimid õiges annuses, suurendades seeläbi ravi õnnestumise tõenäosust ning vähendades ohtlike kõrvaltoimete või ebatõhusa ravi riski.

Farmakogeenides leiduvad polümorfismid põhjustavad puuduvat, vähenenud, normaalse või suurenenud ensüümaatilist aktiivsust. Sellest lähtuvalt saab **inimesed jagada viieks aktiivsusgrupiks.**

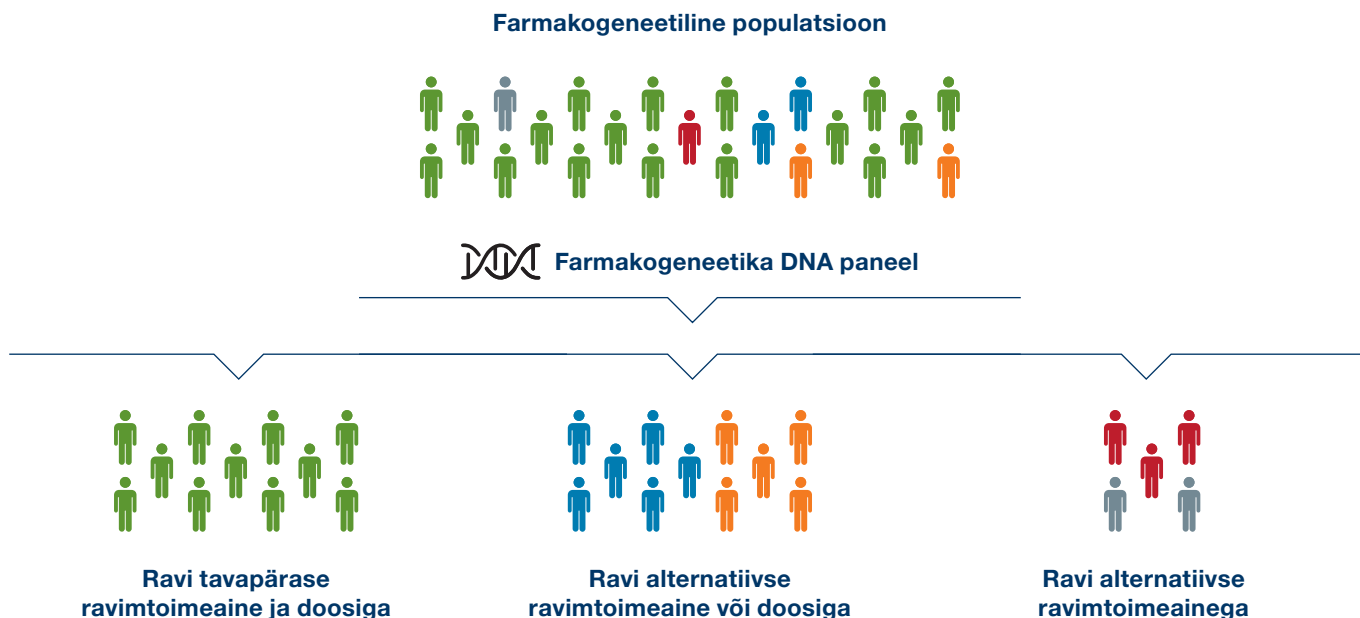


Farmakogeneetika eesmärgid

- Tõsiste ravimi kõrvaltoimete ning ravimite koostoimete ennetamine.
- Optimaalse raviplaani koostamine vastavalt patsiendi unikaalsele geneetilisele informatsioonile.
- Üldlevinud ravimivalikute ning katse- ja eksitusmeetodil põhinevate raviplaanide asendamine.
- Üldiste ravikulude vähendamine.
- Mitmete geenide koosuurimine on kiirem ja kulutõhusam kui üksikute geenide eraldi uurimine.

Farmakogeneetika eelised

Teades patsiendi farmakogeneetilist profiili, võib arst suunatult ja kiiresti määrata patsiendile sobiva ravimi kohandatud annuses.



Patsiendi ravivastust tuleks arvestada kõikidel meditsiinierialadel. Farmakogeneetiliste analüüside kasutamine on eriti väärtuslik järgmiste ravimite puhul:

- antidepressandid ja muud psühhotroopsed ravimid;
- valuvaigistid/reumavastased ravimid;
- antikoagulandid;
- antibiootikumid, viiruse- ja seenevastased ravimid;
- diabeedivastased ravimid;
- hüpertensiooni vastased ravimid;
- tsütostaatikumid;
- prootonpumba inhibiitorid;
- statiinid.

Ravi kvaliteet paraneb ja ravikulud vähenevad

- Farmakogeneetiliselt testitud patsientidel täheldatakse:
 - suuremat sümptomite leevenemise tõenäosust võrreldes tavapärase raviga;
 - märkimisväärselt paremat ravivastuse määra ja talutavust;
 - lühemat hospitaliseerimise aega;
 - madalamaid ravikulusid.
- Farmakogeneetiline testimine patsientidel, kes kasutavad samaaegselt mitut ravimit täheldatakse:
 - vähenenud haiglaravi vajadust;
 - vähenenud arstivisiite.

Mis moodustavad farmakogeneetilise profiili?

Ensüümide, transport- ja sihtmärkvalkude aktiivsus sõltub olemasolevatest geneetilistest variatsioonidest ning nende arvust. Variatsioonid võivad koosneda terve geeni deletsioonidest, duplikatsioonidest ning väiksematest polümorfismidest, mis loovad inaktiivseid või muutunud geeniprodukte. Üks kõige levinumaid geneetilisi variatsioone on ühe nukleotidi polümorfism (SNP), mis on ühe nukleotidi lisamine, kustutamine või asendamine kindlas genoomi piirkonnas. SNP-e saab kasutada bioloogiliste markeritena, mis aitavad tuvastada haigusega seotud gene. Need võivad mängida

suurt rolli ka haiguse kujunemises, mõjutades vastava geeni funktsiooni või aktiivsust. Koopianumbri varieeruvus (CNV) aitab tuvastada, kus kromosoomis esineb varieeruv alleeli koopiite arv, mis on tingitud geeni või alleeli deletsioonist, insertioonist, inversioonist, dubleerimisest või komplekssest rekombinatsioonist. Muutused CNV-s võivad kaasa tuua ravimite kiirenenud metabolismi ja sellest tulenevalt ravimvastuse puudumise.

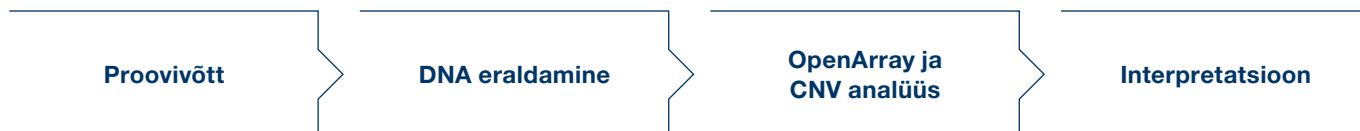
Farmakogeneetika DNA paneeli on kokku koondatud 29 geeni, mis on seotud üle 200 ravimi toimeaine metabolismiga

Geen	Funktsioon
ABCB1	Kodeerib P-glükoproteiini, mis on oluline rakumembraani transportvalk. P-glükoproteiin kontrollib ühendite sisenemist rakku üle terve organismi, mõjutades seeläbi ka ravimi kontsentratsiooni.
ABCG2	Kodeerib raku membraani valku, mis viib mitmeid molekule, sh ravimid, üle membraani laiali. ABCG2 transpordib osaliselt samu ravimeid, mida P-glükoproteiingi.
ALDH2	Kodeerib mitokondriaalset aldehydidehüdrogenaasi, mis oksüdeerib aldehydideid vastavateks karboksüülhapeteks.
BCHE	Kodeerib mittespetsiifilist butüürüülkoliinesteraasi, mis hüdrolyüsib erinevaid koliinipõhiseid estreid.
CACNA1S	Kodeerib dihidropüridiini retseptori alfa1S-alaühikut, mida ekspresseeritakse lihasrakkude sarkoplasmaatilises retiikulis ja mis aktiveerib RYR1 kaltsiumkanali membraani depolarisatsiooni ajal kontraktiilsetes müotsüütides.
CYP1A2	Hepaatiline ensüüm, mis vahendab mitmete ravimite, kofeiini ja prokartsinogeenide metabolismi.
CYP2B6	Hepaatiline ensüüm, mis vastutab HIV-i ja vähiravimite ning bupropiooni metabolismi eest.
CYP2C rs12777823	Geneetiline variant, mida seostatakse väiksemate varfariini annustega.
CYP2C19	Hepaatiline ensüüm, mis vahendab mitmete oluliste ravimite metabolismi, mille hulka kuuluvad psühhotroopsed ravimid ja maohappepumba blokaatorid ning antikogulandid.
CYP2C8	Hepaatiline ensüüm, mis vahendab mitmete ravimite metabolismi, mille hulka kuuluvad diabeedivastased ravimid, statiinid, valuvaigistid ja vähiravimid.
CYP2C9	Hepaatiline ensüüm, mis vahendab mitmete ravimite metabolismi, mille hulka kuuluvad varfariin ja fenütoiin.
CYP2D6	Hepaatiline ensüüm, mis vahendab ligikaudu 20-25% kasutusel olevate ravimite metabolismi, mille hulka kuuluvad antidepressandid, antipsühhootikumid, valuvaigistid.
CYP3A4	Hepaatiline ensüüm, mis vahendab 30-50% kasutusel olevate ravimite metabolismi.
CYP3A5	Hepaatiline ensüüm, mis vahendab mitmete ravimite metabolismi, millest olulisem on takroliimus.
CYP4F2	Vahendab mitmesuguste endogeensete substraatide ja ksenobiootikumide metabolismi. Genotüübiteave võib olla kasulik nt varfariini annuse ennustamisel.
DPYD	Kodeerib dihidropürimidiindehüdrogenaasi, mis kataboliseerib fluoropürimidiini, mida kasutatakse kemoterapeutilisena erinevat tüüpi vähi korral.
F2	Kodeerib protrombiini, mis on hüübimiskaskaadis üheks võtmeensüümiks. Protrombiini geeni mutatsioon soodustab tromboosi teket.
F5	Kodeerib faktor V hüübimisfaktorit. F5 geeni mutatsioon (nn Leideni mutatsioon) on kõige sagedasem pärilikku tromboosi põhjustav mutatsioon.
G6PD	Kodeerib glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi, mis kaitseb erütrotsüüte oksüdatiivse stressi eest.
GRIK4	Kodeerib kainadi retseptorit (glutamaadi retseptori alatüüpi), mis aitab kaasa glutamatergilisele signaaliülekanale.
IFNL3	Kodeerib interferooni lambda 3, mis vallandub viirusinfektsioonide kõrval. Selle geeni variandid aitavad hinnata C-hepatiidi ravi efektiivsust.
MTHFR	Kodeerib metüleentetrahydrofolaadi reduktaasi ensüümi, mis omab kriitilist rolli folaadi metabolismis ning mõjutab metüülimist ja DNA sünteesi radasid.
NAT2	Atsetüleerib ja neutraliseerib mitmeid võõrühendeid. Osaliselt aktiveerib ja tekitab teatud kantserogeene, mille aktiivsus võib olla seotud vähiriskiga (nt eesnäärme- või kolorektaalvähk).
NFIB	Kodeerib mitmes koes ekspresseeritavat transkriptsioonifaktorit. Geen asub 9. kromosoomi lühikeses õlas. Selles piirkonnas asuvad koopiaarvu variandid põhjustavad MAC1D-sündroomi tekkimist (makrotsefaalia ja intellektuaalse arengu häired) ning selle geenisiseseid variante on seostatud klosapiini metabolismiga.
NUDT15	Kodeerib nukleosiidifosfataasi ensüümi, mis muudab tiopuriini ravimite metaboliidid vähem tsütotoksiliseks vormiks.
SLCO1B1	Kodeerib OATP1B1 valku, mis hõlbustab plasmast statiinide omastamist maksas.
TPMT	Kodeerib tiopuriinmetüültransferaasi, mis vastutab tiopuriini ravimite metabolismi eest.
UGT1A1	Kodeerib ensüümi UDP-glükuronosüültransferaasi 1-1, mis vastutab teatud ravimite (nt vähivastased ravimid) metaboliisimise ja bilirubiini eliminatsiooni eest.
VKORC1	Osaleb hüübimisfaktorite aktiveerimises ning omab pärilikke vorme, mis mõjutavad otseselt varfariini doseerimist.

I faasi ensüümid (ravimi modifitseerimine); II faasi ensüümid (ravimi konjugeerimine);
Transportvalgud; Hüübimisfaktorid; Muu

Kuidas analüüsi tehakse?

Farmakogeneetika DNA paneeli saab teostada ühest täisvere katsutist või suu limaskestast kaapest. Proovimaterjalist eraldatakse DNA, mille analüüsimiseks kasutatakse TaqMan tehnoloogiat. SNP variatsioonid tuvastatakse OpenArray mikrokiibil ja CNV määratakse TaqMan reagentidega reaalaaja PCR meetodil.



Genotüüpide toorandmed organiseeritakse geenide järgi. Informatsiooni täpsuse ja kaasaegsuse eest vastutavad mitmed meditsiinispetsialistid. Selle tulemusel valmib üksikasjalik **eestikeelne raport**, mis sisaldab:

- Ravimite toimeainete loetelu
- Ravimite toimeainete soovitude klassifikatsiooni (Väljavõtte raportist 1)
- Vastavalt terapeutilise valdkonnale tugevalt mõjutatud ravimite toimeained
- Kokkuvõtte testitud geenidest ja prognoositud fenotüüpidest
- Ravimispetsiifilised soovitusel vastavalt teaduslikele andmebaasidele (Väljavõtte raportist 2)
- Geenispetsiifilised tulemused ja nende prognoositavad fenotüübid (Väljavõtte raportist 3)
- Geenivariatsioonide toorandmed

Väljavõtte raportist 1

RAVIMI SOOVITUSTE KLASSIFIKATSIOON

- D** Farmakogeneetiline mitmekesisus mõjutab ravimite tõhusust või kõrvaltoimeid kliiniliselt olulisel määral. Soovitatav on teha geenianalüüs. Enne ravimi määramist kontrollige olemasolevaid analüüsitulemusi. Kontrollige analüüsitulemuste põhjal annuseid ja manustamist.
- C** Farmakogeneetiline mitmekesisus mõjutab ravimite tõhusust või kõrvaltoimeid, mis on mõningal määral kliiniliselt oluline. Kui geenianalüüsi tulemused on olemas, kaaluge tulemuste põhjal ravimite või annuste kohandamist. Kui geenianalüüsi ei ole tehtud, kaaluge selle tellimist.
- B** Farmakogeneetiline mitmekesisus võib mõjutada ravimite tõhusust või kõrvaltoimeid, kuid see on enamiku patsientide puhul kliiniliselt ebaoluline. Jälgige ravivastust ja võimalikke kõrvaltoimeid. Kui geenianalüüsi tulemused on olemas, kaaluge tulemuste põhjal ravimite või annuste kohandamist.
- A** Farmakogeneetiline mitmekesisus ei mõjuta märkimisväärselt ravimite tõhusust ega kõrvaltoimeid.

Väljavõte raportist 2

efavirens

A Rahvusvahelise ekspertkogu Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) soovitused täiskasvanutele ja lastele, kes kaaluvad üle 40 kg: ravi efavirensiga tuleb alustada standardse algannusega 600 mg/ööpäevas. CPIC ei soovita kasutada efavirensit lastel vanuses kolm kuud kuni < 3 aastat, välja arvatud erandjuhtudel, nagu koinfektsioon tuberkuloosiga. Sellisel juhul soovitatakse annuse määramist kehakaalu põhjal. Selle genotüübiga patsientide korral on kaalurühmad ja annused järgmised: 5...7 kg = 300 mg; 7...14 kg = 400 mg; 14...17 kg = 500 mg; > 17 kg = 600 mg. Selles vanuserühmas on soovitatav mõõta efavirensi sisaldust kahe nädala möödumisel alates ravi alustamisest. Üle kolme aasta vanustel lastel, kes kaaluvad alla 40 kg, ei ole veel kogutud piisavalt andmeid, et teha genotüübi alusel annustamise soovitusi. Selles vanuse-/earühmas võib annuste kohandamist aidata ravimi kontsentratsiooni terapeutiline jälgimine, kui see on kättesaadav, seda eriti ravimiga seotud toksilisuse, viirushaiguse taastekkimise või ravivastuse puudumise korral asjasse puutuvatel patsientidel.

eliglustaat

D Tootja koostatud ravimi omaduste kokkuvõtte kohaselt tuleb toimida alljärgnevalt. CYP2D6 tavapärase metaboliseerija genotüübi korral on annus 84 mg kaks korda ööpäevas. Vt ravimi infõlehest või ravimi omaduste kokkuvõttest täpsemat annustamist või vastunäidustusi juhul, kui ravimit kasutatakse koos tugevate või mõõdukate CYP2D6 inhibiitoritega (nt paroksetiin, fluoksetiin, duloksetiin, terbinafiin) või tugevate või mõõdukate CYP3A inhibiitoritega (nt klaritromütsiin, ketokonasool, erütromütsiin, tsiprofloksatsiin, flukonasool).

CYP2D6: Tavapärase metaboliseerija

fluvastatiin

C Selle genotüübiga patsientidel on suurem ravimiga kokkupuude võrreldes normaalse ravimite ainevahetusega patsientidega, mis võib avalduda suurenenud müopaatiaskena. Rahvusvahelise ekspertide nõukogu Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) soovitus: kirjutage algannusena välja ≤ 40mg ja kohandage fluvastatiini annuseid haigusepõhiste ravijuhendite alusel. Kui soovitud tõhususe saavutamiseks on vajalik > 40mg annus, kaaluge teise statiini kasutamist või kombinatsioonravi (st rosuvastatiin ja juhendipõhine meditsiiniline ravi ilma statiinideta). Lisaks tuleb kontrollida, kas geenivariandile SLCO1B1 on annustamisjuhend kättesaadav. Kui SLCO1B1 geeni fenotüübi funktsioon on vähenenud või võib olla vähenenud, kirjutage ööpäevase algannusena välja ≤ 20 mg ja kohandage fluvastatiini annuseid haigusepõhiste ravijuhendite alusel. Kui soovitud tõhususe saavutamiseks on vajalik > 20 mg annus, kaaluge teise statiini või kombinatsioonravi kasutamist. Kui SLCO1B1 geeni fenotüübi funktsioon on häirunud, kirjutage soovitud toime tugevuse põhjal välja teine statin.

CYP2C9: Tavapärasest aeglasem metaboliseerija

Väljavõte raportist 3

Ravimi ohutus ja efektiivsus (CYP2C8)

CYP2C8 on maksaensüüm, mis osaleb mitme ravimi metabolismis. See ensüüm metaboliseerib muu hulgas ravimeid, nagu antidiabeetikumid, statiinid, valuvaigistid ja vähiravimid. CYP2C8 geneetilise varieeruvuse tõttu võib selle ensüümi metaboliseerimise kiirus olla indiviiditi keskmisest kiirem või aeglasem. See omakorda kas suurendab või vähendab erinevate ravimite efektiivsust. Konkreetsete genotüüpide mõju metabolismile on olnud vahelduv, mis tähendab, et sama genotüüp võib tingida vastupidist mõju erinevate ravimite metaboliseerimise kiirusele. Genotüüpide esinemissagedus erinevates populatsioonides on erinev, mis tähendab, et CYP2C8-genotüüpide esinemissagedus jääb vahemikku alla ühe protsendi kuni mitmekümne protsendini.

Ravimi ohutus ja efektiivsus (CYP2C9)

CYP2C9 on maksaensüüm, mis osaleb mitme ravimi metabolismis, sh varfariin, fenütoiin ja mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVRid). CYP2C9 geneetilise varieeruvuse tõttu võib selle ensüümi metaboliseerimise kiirus olla indiviiditi keskmisest aeglasem. See omakorda suurendab kindlate ravimite efektiivsust ja võib suurendada kõrvaltoimete tekkeriski. Geeni CYP2C9 kõige sagedamini esinevad ja kõige olulisema funktsiooniga alleelid on *2 ja *3. Neid allelele on seostatud vähenenud ensüümi aktiivsuse ja aeglasema metabolismiga, mistõttu tuleb kindlate ravimite annuseid vähendada. Europiidse populatsiooni välisel esinevad sagedasti ka alleelid *5, *6, *8 ja *11, mis omakorda mõjutavad märgatavalt ensüümi aktiivsust.

Ravimi ohutus ja efektiivsus (CYP3A5)

CYP3A5 on maksaensüüm, mis osaleb paljude ravimite metabolismis. Nendest ravimitest kõige olulisem on takroliimus. CYP3A5 geneetilise varieeruvuse tõttu erineb ensüümi metabolismi kiirus. Enamik europiidsete populatsioonide esindajatest on kehvad CYP3A5 metaboliseerijad. Seetõttu on indiviiditi kindlate ravimite vajalikud annused erinevad.



Tavapärase ainevahetus

*1/*1

Analüüsiiti kokku 3 3-st üksiknukleotiidsetest polümorfismidest (SNP).

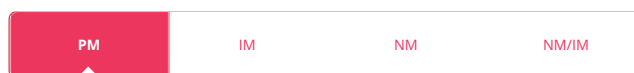


Tavapärasest aeglasem metaboliseerija

Aktiivsuse skoor: 1.5

*1/*2

Analüüsiiti kokku 6 6-st üksiknukleotiidsetest polümorfismidest (SNP).



Aeglane metaboliseerija

*3/*3

Analüüsiiti kokku 4 4-st üksiknukleotiidsetest polümorfismidest (SNP).



Analüüs: Farmakogeneetika DNA paneel

Näidustus: Ravimravi alustamine, sobiva annuse määramine. Kahtlus ravimite efektiivsuses. Ravimi kõrvaltoimete ennetamine.

Uuritav materjal: EDTA-veri

Materjali säilitamine: toatemperatuuril 24h; 2-8 °C 5 päeva; kauem sügavkülmutatult

Vastuse saamise aeg: 21 tööpäeva

TK kood: 66616, 66610x2 (hind erakliendile 315 €)

SYNLAB Eesti OÜ

Tel: 17123

E-post: klienditugi@synlab.ee

www.synlab.ee

Farmakogeneetiliste testide tulemused ja nendest lähtuvad soovitusel ei kaalu üles diagnoosimisel või raviplaani koostamisel esmatasandi arstiabi osutaja kogemusi ja teadmisi patsiendi anamneesist ning raviajalooost. Kõiki ravimeid peab kasutama arsti hoolika jälgimise all. © 2018 SYNLAB International GmbH. Kõik õigused kaitstud. Seadusega lubatud ulatuses ei võta SYNLAB International GmbH vastutust vigade, eksimuste ja ebaõige hinnainfo eest. Kõik tekstid, pildid ja sisu on kaitstud SYNLAB International GmbH autoriõigusega. Alates augustist 2018.

Infomaterjali on täiendatud veebruaris 2025 (versioon 2).