Казахский национальный университет имени аль-Фараби

Факультет биологии и биотехнологии

Кафедра молекулярной биологии и генетики

Дисциплина «Фармакогенетика»

Лекция 1

Предмет и задачи фармакогенетики. История развития и значение дисциплины

От «химической индивидуальности» Гаррода к клинической фармакогеномике и персонализированной медицине

Автор: Амирова Айгуль Кузембаевна, к.б.н., ассоциированный профессор
Электронная почта: aigul_amir@mail.ru

Цель и структура лекции

Цель: сформировать представление о предмете, задачах, этапах становления и клиническом значении фармакогенетики

01 Предмет и определения

Соотношение фармакологии, медицинской генетики, фармакогенетики и фармакогеномики

02 Генетический фундамент

Понятия гена, локуса, аллелей, гомо- и гетерозиготности, типов доминирования и полиморфизма

03 Этапы истории (I–III)

От идей Гаррода и Ф. Фогеля (1959) к проекту «Геном человека» и базам CPIC / PharmGKB

04 Проблема НЛР и эффективности

Вариабельность ответа на стандартные дозы ЛС и профилактика нежелательных реакций

05 Молекулярные технологии

Основные методы генотипирования: ПЦР-ПДРФ, TaqMan, микрочипы и секвенирование

06 Практическое значение

Индивидуализация фармакотерапии и спасение перспективных молекул в III фазе КИ

Место фармакогенетики в системе биомедицинских наук

Интеграция молекулярной генетики и клинической фармакологии для персонализации лечения

01 Фармакология

- Изучает взаимодействие химических веществ (ЛС) с живым организмом
- Включает фармакодинамику (механизмы и эффекты) и фармакокинетику (ADME)

02 Фармакогенетика

- Раздел медицинской генетики и клинической фармакологии
- Изучает влияние полиморфизмов отдельных генов-кандидатов на ответ и безопасность ЛС

03 Фармакогеномика

- Сформировалась после 2000 года на базе технологий секвенирования генома
- Анализирует полигенные сети, транскриптом и соматические мутации для создания таргетных ЛС

04 Стандарт ICH E15

- Единая международная гармонизация геномных биомаркеров в клинических исследованиях
- Определяет фармакогенетику как ключевую часть фармакогеномики с фокусом на ДНК-последовательность

Базовые генетические понятия в курсе фармакогенетики

Молекулярная основа межиндивидуальных различий фармакологического ответа

Термин	Биологическая сущность	Значение для фармакотерапии
Ген и локус	Участок ДНК в определенной позиции хромосомы (локусе), кодирующий белок или РНК	Кодирует ферменты метаболизма (CYP450), транспортеры (ABCB1) и рецепторы (ADRB1)
Аллельные варианты	Альтернативные формы одного гена (дикий тип *1 и полиморфные аллели)	Различия в последовательности ДНК определяют нормальную, сниженную или нулевую активность белка
Типы доминирования	Полное, неполное доминирование и кодоминирование в диплотипе	При кодоминировании (TPMT, CYP2D6) гетерозиготы (*1/*4) имеют промежуточную активность
Полиморфизм (SNP / InDel)	Устойчивые вариации ДНК с популяционной частотой минорного аллеля ≥ 1%	В отличие от редких орфанных мутаций, широко распространены в здоровой популяции
Пенетрантность и экспрессивность	Частота и степень клинического проявления аллеля у носителей	Модифицируются возрастом, сопутствующей патологией и индукторами/ингибиторами ферментов

Ключевые научные и клинические задачи фармакогенетики

Переход от эмпирического подбора («метод проб и ошибок») к прогностической терапии

1 Выявление генов ответа

- Идентификация полиморфных вариантов генов ферментов ADME, транспортеров и мишеней
- Установление достоверных ассоциаций «генотип — фармакологический фенотип»

2 Прогнозирование НЛР

- Оценка риска дозозависимых токсических эффектов (тип A) и идиосинкразий (тип B)
- Снижение частоты госпитализаций и фатальных осложнений фармакотерапии

3 Алгоритмы дозирования

- Разработка калькуляторов индивидуального расчета стартовой и поддерживающей дозы
- Интеграция генетических тестов в системы поддержки принятия врачебных решений (CDSS)

4 Создание новых ЛС

- Стратификация пациентов на II–III фазах клинических испытаний фармацевтических компаний
- Спасение перспективных препаратов, проваливших общую выборку из-за узкой группы риска

Три исторических этапа становления фармакогенетики

Эволюция от эмпирических наблюдений биохимической индивидуальности к геномной медицине

510 до н.э. – 1909

Предыстория

- Пифагор: непереносимость бобов (фавизм)
- Л. Гено, У. Бейтсон, А. Гаррод (1902–1909)
- Концепция «химической индивидуальности»

1920–1959

I–II этапы: зарождение

- Блексли (1930) и Снайдер (1932): вкусовая слепота
- Алвинг (1956): дефицит G6PD и примахин
- А. Мотульски (1957); термин Ф. Фогеля (1959)

1960–1988

II этап: ферменты

- Калоу: атипичная бутирилхолинэстераза
- Прайс-Эванс: полиморфизм ацетилирования
- Махгуб/Эйхельбаум (1977) и клонирование CYP2D6 (1988)

1990–2011

III этап: геномика

- Старт баз PharmGKB (2000) и CPIC (2009)
- Популяционные исследования аллелей CYP
- Первые PGx-биомаркеры в инструкциях FDA (2005)

2012–2026

Клинический стандарт

- Более 500 биомаркеров FDA и 28+ гайдов CPIC
- Исследование PREPARE (Lancet, 2023): -30% НЛР
- Внедрение 12-генных панелей в клинику

Фундаментальные открытия I и II этапов развития дисциплины

События, доказавшие генетическую обусловленность необычных реакций на лекарства

Этап и год	Исследователи	Открытый фармакогенетический феномен
I этап (1902–1909)	А. Гаррод (A. Garrod), У. Бейтсон	Теория «врожденных ошибок метаболизма» и «химической индивидуальности» организма
II этап (1931–1932)	А. Блексли, Ф. Снайдер	Наследование неспособности ощущать горький вкус фенилтиокарбамида (ФТК) и запахи
II этап (1956)	Р. Алвинг (R. Alving) и др.	Выявлен дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (G6PD) как причина гемолиза на примахине
II этап (1957–1959)	В. Калоу, А. Мотульски, Ф. Фогель	Атипичная бутирилхолинэстераза (суксаметоний); Фридрих Фогель вводит термин «фармакогенетика» (1959)
II этап (1960–1988)	Д. Прайс-Эванс; Ф. Гонсалес	Бимодальность ацетилирования изониазида (NAT2); дебризохиновый полиморфизм и клонирование CYP2D6

Актуальность фармакогенетики: неэффективность и НЛР терапии

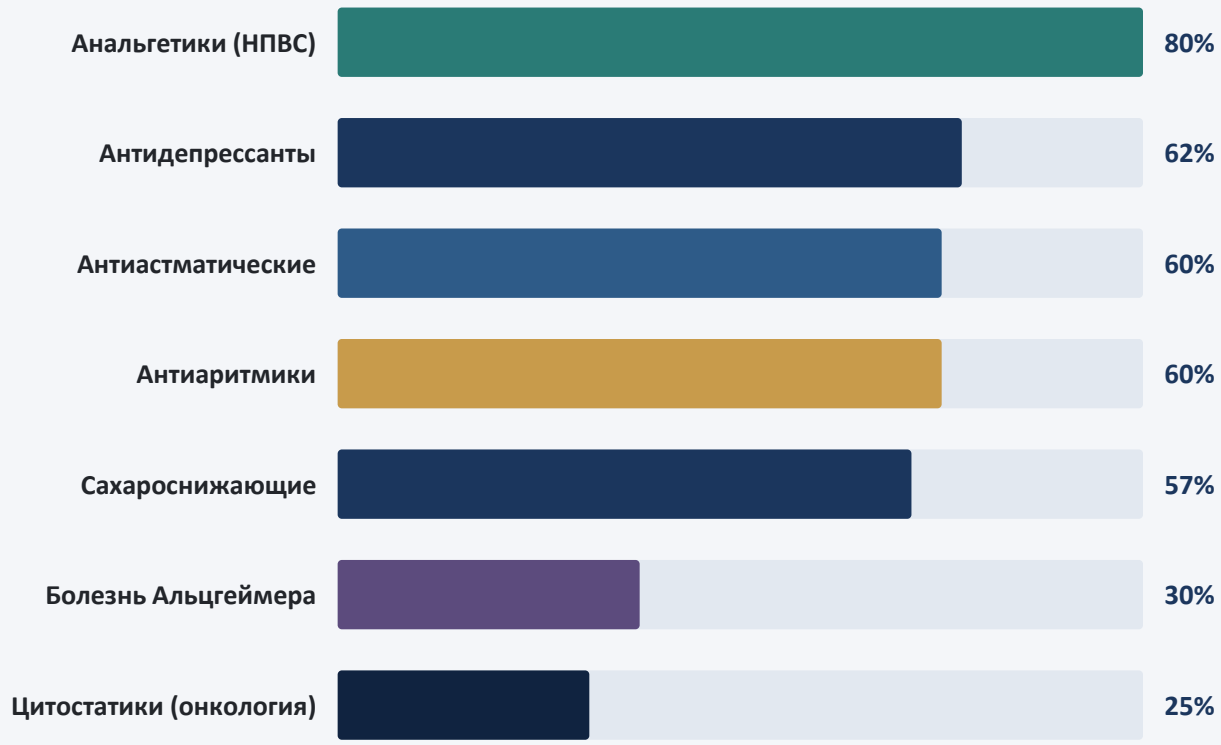
Доля пациентов (%), отвечающих на стандартные дозы ЛС разных классов (по Spear et al.)

20–95%
Вклад генетики в ответ ЛС

-30%
Снижение НЛР (PREPARE)

500+
Биомаркеров FDA

Доля пациентов с положительным ответом на стандартную терапию (%)



Масштаб проблемы

- От 25% до 75% больных не достигают целевого эффекта при стандартном подходе «одна доза для всех»
- Серьезные НЛР входят в число ведущих причин ятрогенной смертности в стационарах
- Превентивное тестирование по 12-генной панели (PREPARE, 2023) снизило НЛР на 30%

Роль фармакогенетики в профилактике НЛР типов A и B

Разграничение предсказуемых дозозависимых и генетически обусловленных идиосинкразических реакций

НЛР типа A (Augmented — дозозависимые, 75–85%)

- Связаны с усилением основного фармакологического эффекта при передозировке
- Генетическая причина: медленные аллели ферментов биотрансформации или транспортеров
- Примеры: кровотечения на варфарине (CYP2C9*3/VKORC1), миопатия на симвастатине (SLCO1B1*5)
- Профилактика: снижение стартовой дозы по алгоритмам CPIC

↔

НЛР типа B (Bizarre — идиосинкразические, 15–25%)

- Непредсказуемы по основному механизму действия, часто жизнеугрожающие
- Генетическая причина: аллели системы HLA или наследственные энзимопатии/каналопатии
- Примеры: синдром Стивенса–Джонсона (HLA-B*15:02, карбамазепин), гемолиз при дефиците G6PD
- Профилактика: категорический отказ от препарата при наличии маркера риска

От биологического образца к персонализированному назначению

Базовый клинико-лабораторный цикл фармакогенетического тестирования

1 1. Назначение

Выбор ЛС с узким окном или высоким PGx-риском (варфарин, клопидогрел, 5-ФУ)

2 2. Биоматериал

Забор цельной венозной крови или буккального соскоба; выделение геномной ДНК

3 3. Анализ ДНК

ПЦР в реальном времени, ПДРФ, микрочипы или таргетное секвенирование (NGS)

4 4. Интерпретация

Перевод генотипа (*1/*2) в метаболический фенотип (PM / IM / NM / UM)

5 5. Коррекция дозы

Подбор дозы или замена препарата по гайдам CPIC / DPWG в МИС

Один раз выполненное генотипирование герминальной ДНК остается информативным на протяжении всей жизни пациента.

Основные методы выявления фармакогенетических маркеров

Сравнение классических и высокопроизводительных аналитических платформ

Метод анализа	Принцип работы	Преимущества и область применения
1. ПЦР–ПДРФ (RFLP)	Амплификация участка гена и расщепление специфической эндонуклеазой рестрикции	Низкая стоимость и простота для единичных известных замен (например, CYP2C9*2/*3)
2. Аллель-специфичная ПЦР	Праймеры комплементарны только референсному или мутантному 3'-нуклеотиду	Быстрый качественный скрининг точечных SNP без этапа ферментативного расщепления
3. ПЦР-РВ (зонды TaqMan)	Флуоресцентная дискриминация аллелей в закрытой пробирке в режиме реального времени	Высокая скорость, минимум контаминации — золотой стандарт клинических лабораторий
4. Олигонуклеотидные чипы	Мультиплексная гибридизация ДНК с сотнями зондов на подложке	Одновременный анализ 12–50 фармакогенов (AmpliChip CYP450, PharmacoScan)
5. Секвенирование (Сэнгер / NGS)	Прямое прочтение нуклеотидной последовательности экзонов и всего генома	Выявление редких и новых вариантов, фазирование сложных локусов и CNVs (CYP2D6)

Сравнение традиционной и персонализированной фармакотерапии

Почему стратегия «одна доза для всех» уступает геномно-ориентированному лечению

Традиционная терапия («Trial & Error»)

- Подбор препарата и дозы «вслепую» на основе среднепопуляционных стандартов
- Коррекция лечения происходит реактивно — только после неудачи терапии или НЛР
- Повышенная частота госпитализаций и неэффективный расход бюджета здравоохранения
- Высокий риск провала перспективных молекул в III фазе КИ из-за подгруппы с токсичностью

↔

Персонализированная терапия (PGx / 4P)

- Априорная стратификация пациентов по генотипу до начала приема лекарства
- Превентивный отказ от опасных препаратов (абакавир, карбамазепин, 5-ФУ при PM)
- Точный расчет стартовой дозы (варфарин, такролимус, тиопурины, иринотекан)
- Повышение приверженности пациента и экономической эффективности лечения

Информационные ресурсы и клинические консорциумы (PharmGKB / CPIC)

Стандартизация интерпретации генотипов в современной клинической практике

Ресурс / Консорциум	Назначение	Практический выход для врача и исследователя
PharmGKB (Stanford, США)	Крупнейшая курируемая база знаний «ген — вариант — лекарство — путь»	Иерархия уровней доказательности (1A–4), схемы метаболизма и аннотации инструкций
CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium)	Разработка рецензируемых клинических руководств по переводу генотипа в дозу	Свыше 28 руководств (уровень 1A) для более чем 100 препаратов в разных областях
DPWG (Нидерланды)	Европейская рабочая группа по фармакогенетике при KNMP	Рекомендации по дозированию, интегрированные в электронные рецепты Нидерландов и ЕС
PharmVar Consortium	Международный реестр номенклатуры звездных аллелей (*-alleles)	Стандартизация гаплотипов CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, DPYD, SLCO1B1
FDA Table of PGx Biomarkers	Регуляторный перечень геномных маркеров в официальных инструкциях к ЛС	Свыше 500 записей с указанием обязательного или рекомендованного тестирования

Значение фармакогенетики для фармацевтической индустрии и клиники

Стратификация пациентов на этапе клинических испытаний (КИ) предотвращает потерю эффективных препаратов

1 Популяционный фильтр

Отбор кандидатных биомаркеров ответа и токсичности еще на фазе I–II КИ

2 Снижение выборки в III фазе

Включение генетических респондеров повышает статистическую мощность и снижает стоимость КИ

3 Сопроводительная диагностика

Регистрация пары «таргетный препарат + тест-система» (Companion Diagnostics)

4 Фармакоэкономика

Предотвращение тяжелых НЛР экономит средства системы обязательного медстрахования

Применение фармакогенетических маркеров позволяет спасти препараты с высоким риском НЛР у узкой генетической подгруппы (5–10% популяции).

Контрольные вопросы и ключевые выводы

Закрепление материала лекции 1

? Контрольные вопросы

- 1. Дайте определение фармакогенетики и фармакогеномики; сформулируйте основные задачи дисциплины.
- 2. Назовите три этапа истории развития фармакогенетики и важнейшие открытия А. Гаррода, А. Мотульски и Ф. Фогеля.
- 3. Чем отличаются нежелательные лекарственные реакции (НЛР) типа А и типа В с точки зрения генетических механизмов?
- 4. Перечислите основные молекулярно-генетические методы детекции полиморфизмов (ПДРФ, TaqMan, чипы, NGS).
- 5. Какова роль консорциумов PharmGKB, PharmVar и CPIC во внедрении фармакогенетики в клинику и фармацевтические КИ?

✓ Ключевые выводы

- Фармакогенетика изучает роль наследственных вариаций генов в формировании эффективности и безопасности лекарственных средств.
- Генетический фактор объясняет значительную долю (20–95%) межиндивидуальной вариабельности лекарственного ответа.
- Термин «фармакогенетика» был предложен Ф. Фогелем в 1959 г. после открытий дефицита G6PD и атипичной холинэстеразы.
- Упреждающее фармакогенетическое тестирование (исследование PREPARE) снижает частоту клинически значимых НЛР на 30%.

Рекомендуемая литература и информационные ресурсы

Источники для углубленного изучения основ фармакогенетики

1 Основная литература

- 1. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатьев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика: учебное пособие. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021.
- 2. Кукес В.Г., Грачев С.В., Сычев Д.А. Метаболизм лекарственных средств: научные основы персонализированной медицины. — М.: ГЭОТАР-Медиа.
- 3. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике. — М.: МИА, 2004.
- 4. Swen J.J. et al. A 12-gene pharmacogenetic panel to prevent adverse drug reactions (PREPARE study) // The Lancet. — 2023. — Vol. 401. — P. 347–356.

2 Дополнительная литература и ресурсы

- 1. База знаний по фармакогеномике PharmGKB (Стэнфордский университет): https://www.pharmgkb.org
- 2. Клинические руководства консорциума CPIC: https://cpicpgx.org
- 3. Номенклатура звездных аллелей PharmVar: https://www.pharmvar.org
- 4. Таблица фармакогеномных биомаркеров FDA: https://www.fda.gov/medical-devices/precision-medicine/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling

Благодарю за внимание! • Кафедра молекулярной биологии и генетики КазНУ