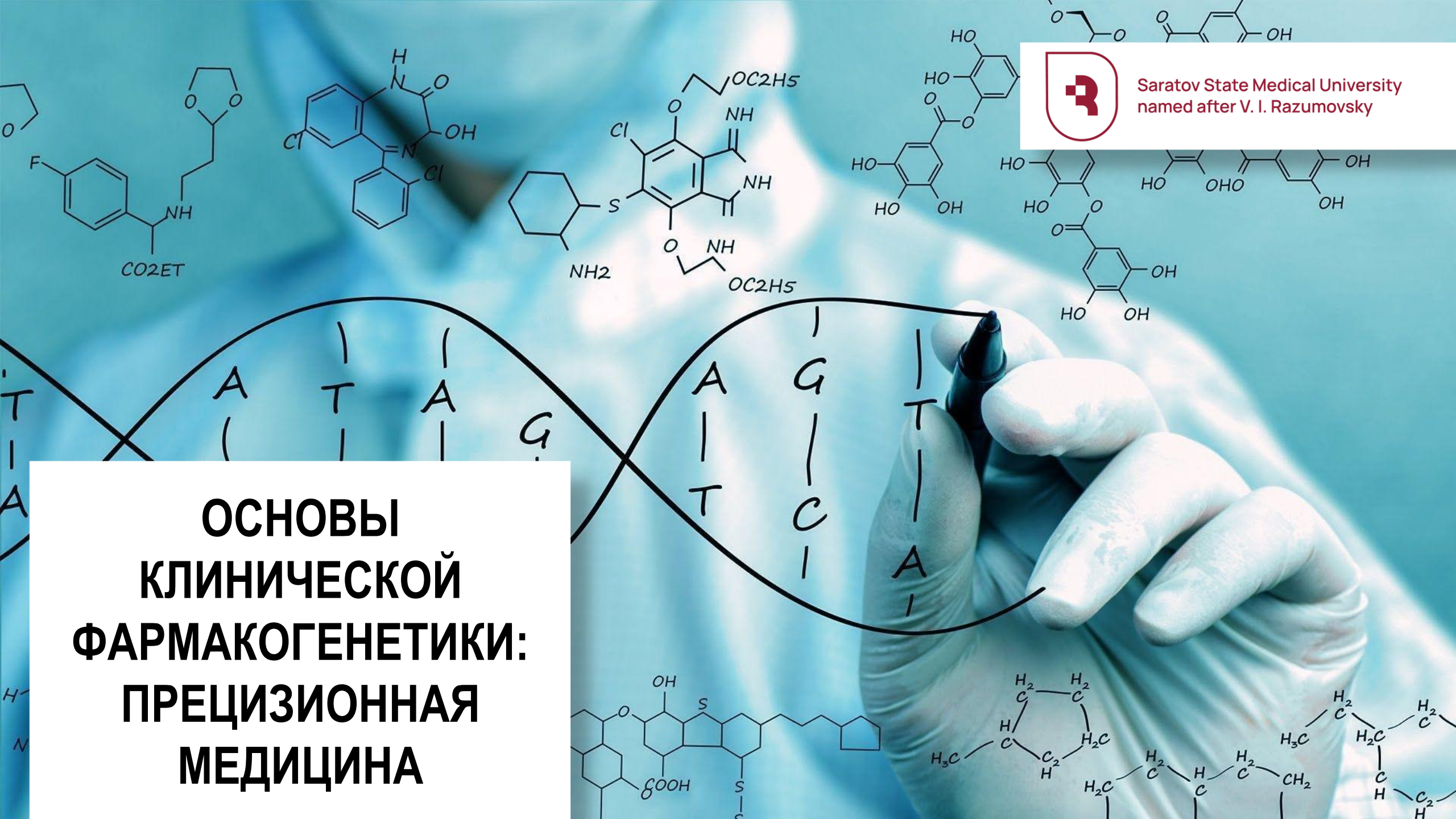




Saratov State Medical University  
named after V. I. Razumovsky

# ОСНОВЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ: ПРЕЦИЗИОННАЯ МЕДИЦИНА



# Прецизионная медицина

---

## Toward Precision Medicine

Building a Knowledge Network for Biomedical Research  
and a New Taxonomy of Disease

---

**The National Research Council (NRC)** has expressed concern that “personalized medicine” may be misconstrued to mean that completely individualized treatments are available for every unique patient, which is not the case.



Термин прецизионная медицина полнее и правильнее отражает процесс поиска эффективных подходов в лечении с учетом генетики, факторов среды и данных об образе жизни

*The National Research Council report. 2011.*



Прецизионная медицина – это медицина, основанная на использовании генетических данных для разработки подходов к предупреждению, диагностике и лечению заболеваний

<https://www.marketresearchfuture.com/reports/precision-medicine-market-925>

## Global Precision Medicine Market: Focus on Precision Medicine Ecosystem, Applications, 13 Countries Mapping, and Competitive Landscape - Analysis and Forecast: 2018-2028

---



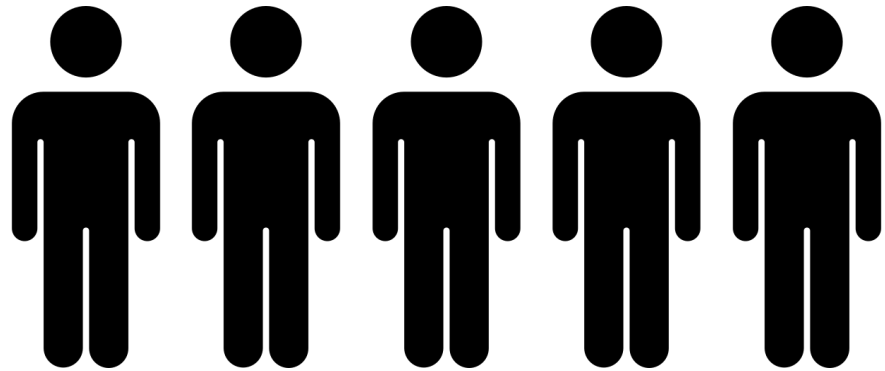
The Global Precision Medicine Market to reach \$216,75 billion by 2028, CAGR 10,64%

**Структура рынка персонализированной медицины:**

- **Терапевтические препараты**
- **Индивидуальные схемы лечения**
- **Питание, активное долголетие**
- **Диагностические инструменты**
  - **D2C генетические тесты**

[https://www.researchandmarkets.com/research/flnl3b/global\\_precision](https://www.researchandmarkets.com/research/flnl3b/global_precision)

# Предпосылки к персонализации фармакотерапии

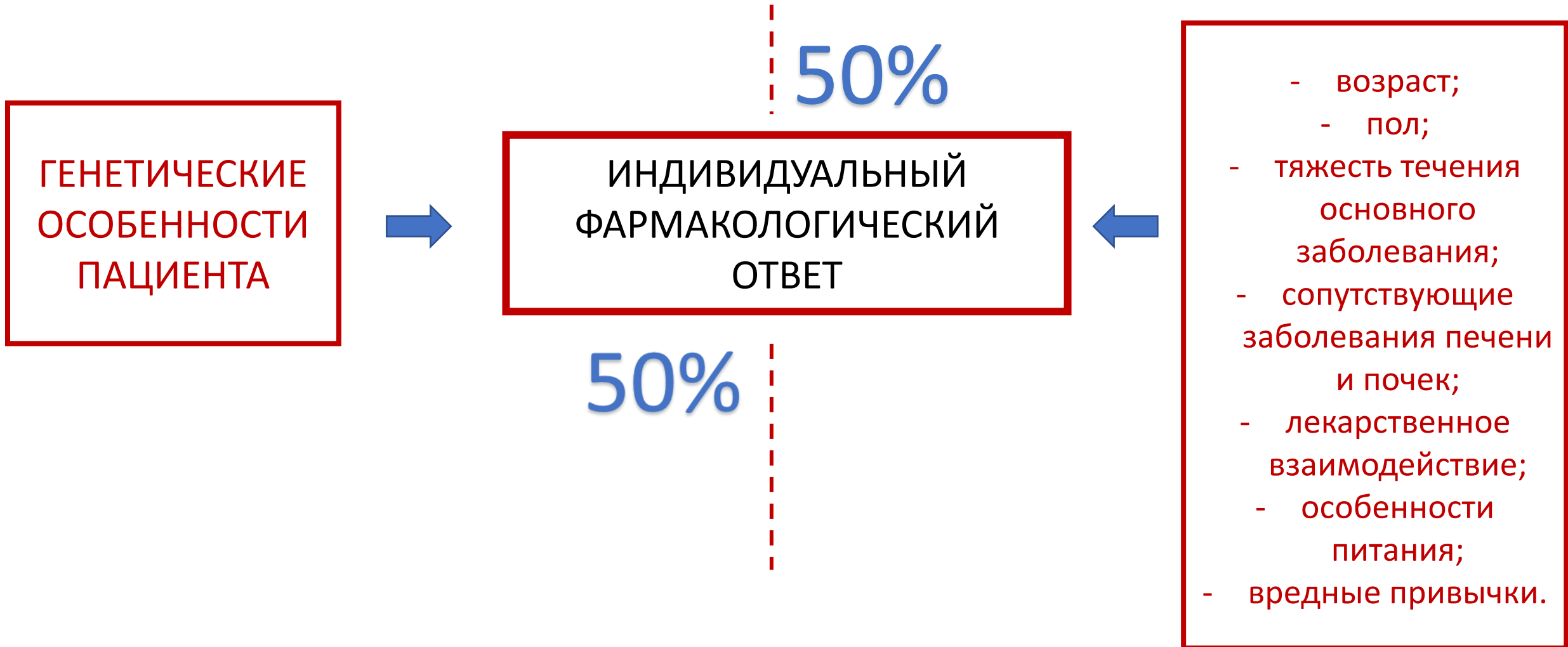


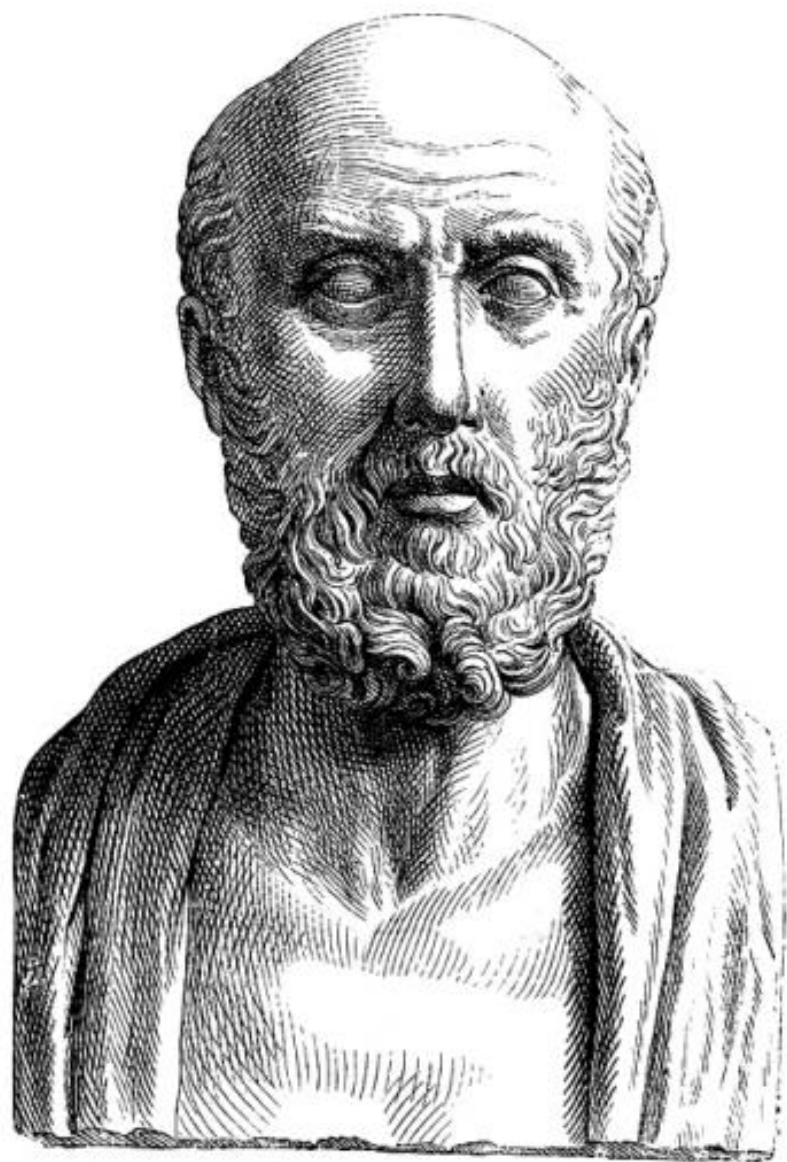
Стандартизированный подход на основе доказательной медицины (клинические рекомендации)

В реалии все пациенты НЕ стандартные, нужен индивидуальный подход к терапии



# Факторы, обуславливающие индивидуальный ответ на лекарство





460 – 370 гг. до н.э.

Гиппократ:

*«Лечить нужно  
не болезнь, а  
больного»*

# ОПРЕДЕЛЕНИЕ



Клиническая фармакогенетика – раздел клинической фармакологии и клинической генетики, изучающей генетические особенности пациента, влияющие на фармакологический ответ.

Данные генетические особенности – полиморфные участки генов, участвующие в ФК и/или ФД.

# Основные понятия



Гены, изменения в которых обуславливают индивидуальный ответ

## ФАРМАКОКИНЕТИКА

CYP 2C9,  
CYP 3A4,  
CYP 2C19

Всасывание  
Распределение  
Биотрансформация  
Выведение  
(ферменты и  
транспортеры)

N-АцТФ;  
Глутатион  
-SH-ТФ  
(II)

Транспортер  
Глинопро  
теин Р  
(ABCB1)

## ФАРМАКОДИНАМИКА

Рецепторы  
Ферменты  
Ионные каналы  
Лipoproteины  
Белки клеточной  
стенки

PTG S2

PTG S1

ОТВЕТ НА ЛС

# Основные понятия



Генетически детерминированные изменения фармакологического ответа:

- Приводящие к серьезным реакциям (дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы) – использование ЛС **противопоказано**;
- Приводящие к НР (носители «медленных» аллельных вариантов гена CYP, приводящие к фенотипу «медленный метаболизатор») – применения в **НИЗКИХ** дозах;
- Неэффективность ЛС и низкая эффективность (носители «быстрых» аллельных вариантов гена CYP, приводящие к фенотипу «быстрый метаболизатор») – применения в **ВЫСОКИХ** дозах.

# Основные понятия



- **МУТАЦИЯ** – стойкое преобразование генотипа, происходящее под влиянием внешней или внутренней среды (спонтанные и индуцированные);
- **ПОЛИМОРФИЗМ** – изменение в последовательности ДНК.

## ОСНОВНЫЕ ОТЛИЧИЯ В ЧАСТОТЕ

**ПОЛИМОРФИЗМ** более чем у 1%

**МУТАЦИЯ** – менее чем у 1% представителей популяции.

ДНК – материальный носитель генетической информации – набор инструкций по сборке белков

46 хромосом  
~1,5% ДНК кодирует более 20000 белков

# ДНК

ДНК состоит из 4 нуклеотидных оснований (А,Т,Г,Ц)  
Всего в молекуле более 3-х миллиардов оснований



# Основные понятия

4 буквы генетического кода : А, Т, С, Г –  
всего 20 аминокислот

А: Аденин; Г: Гуанин; С: Цитозин; Т:Тимин

Предмет изучения генетики  
сегодня - неизменяемые факторы,  
лежащие в основе  
индивидуальных особенностей и  
определяющие  
предрасположенности к  
заболеваниям



# Основные понятия

## ОДНОНУКЛЕОТИДНЫЙ ПОЛИМОРФИЗМ (Single Nucleotide Polymorphism) SNP

- Отличия последовательности ДНК размеров в один нуклеотид (А,Т,С,С).
- SNP могут быть представлены:
  - Заменой одного нуклеотида на другой;
  - Вставкой одного нуклеотида;
  - «Делеция» (выпадение) одного нуклеотида.



### Транзиция

(пурин ↔ пурин)

(A>G) (G>A)

(пиримидин ↔ пиримидин) (C>T)

(T>C).

### Трансверсия

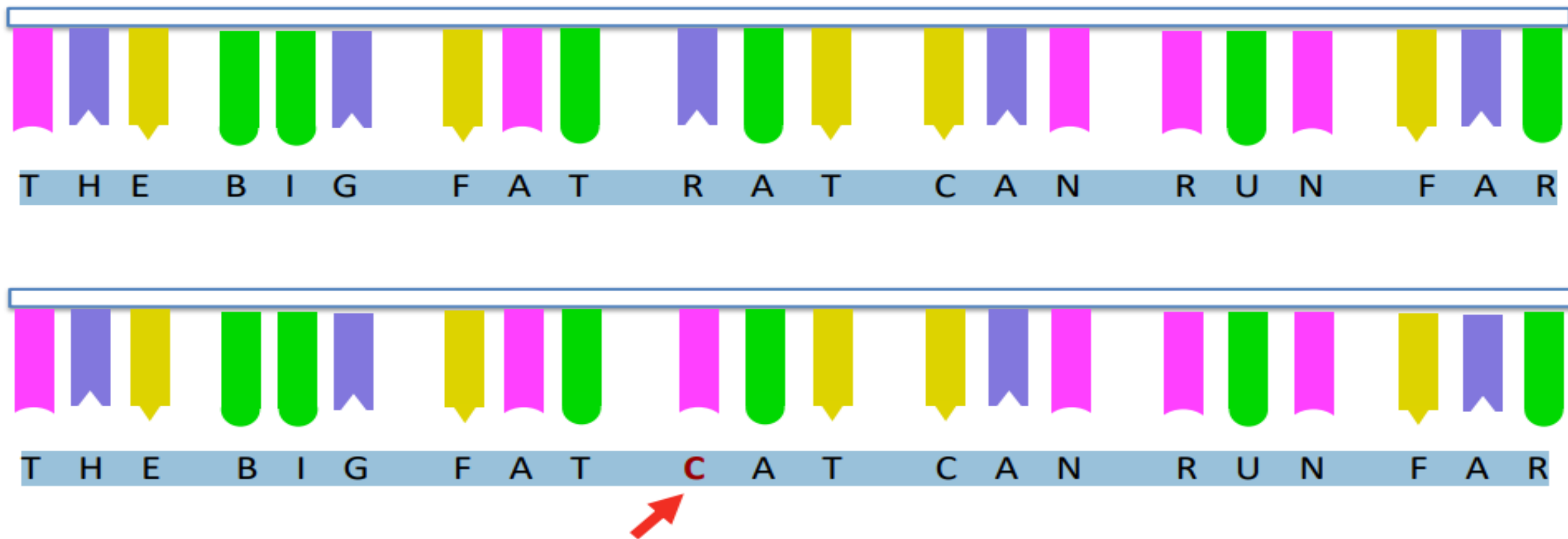
(пурин ↔ пиримидин) (A/G>C/T)

(C/T>A/G)

# ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ

SNP- Single Nucleotide Polymorphism, однонуклеотидный полиморфизм, «СНИП».

SNP – это многообразие вариантов, возникшее в результате мутационного процесса. Полиморфизмы это распространенное событие  $>1\%$ .



# Основные понятия

## ADME

Absorption, Distribution,  
Metabolism, Excretion

- Цитохром P450 (CYP2C19, CYP2D6, CYP2C9.);
- глутатион трансфераза, глюкуронил трансфераза;
- Транспортные белки (SLC, ABCB).

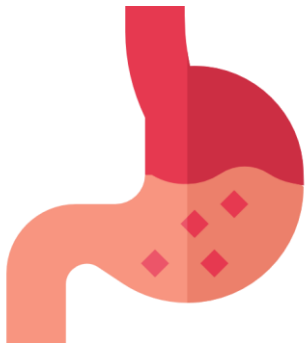
## non ADME

- Ген витамин К эпоксид редуктазы VKORC;
- Гены главного комплекса гистосовместимости HLA;
- Трансмембранный регулятор муковисцидоза CFTR.

[Clin Pharmacol Ther.](#) 2016 Feb;99(2):172-85. doi: 10.1002/cpt.280. Epub 2015 Nov 20.

**Pharmacogenetic allele nomenclature: International workgroup recommendations for test result reporting.**

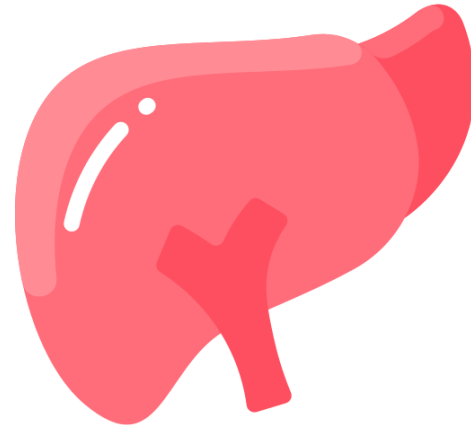
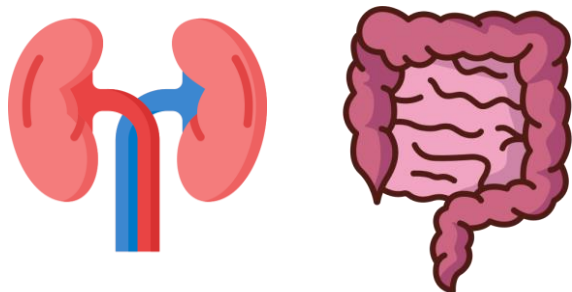
[Kalman LV](#)<sup>1</sup>, [Aguíndez J](#)<sup>2</sup>, [Appell ML](#)<sup>3</sup>, [Black JL](#)<sup>4</sup>, [Bell GC](#)<sup>5</sup>, [Boukouvala S](#)<sup>6</sup>, [Bruckner C](#)<sup>7</sup>, [Bruford E](#)<sup>8</sup>, [Caudle K](#)<sup>9</sup>, [Coulthard SA](#)<sup>10</sup>, [Daly AK](#)<sup>10</sup>, [Del Tredici A](#)<sup>11</sup>,



ОМЕПРАЗОЛ –  
активное ЛС



5-гидроксимепразол  
- неактивный  
метаболит



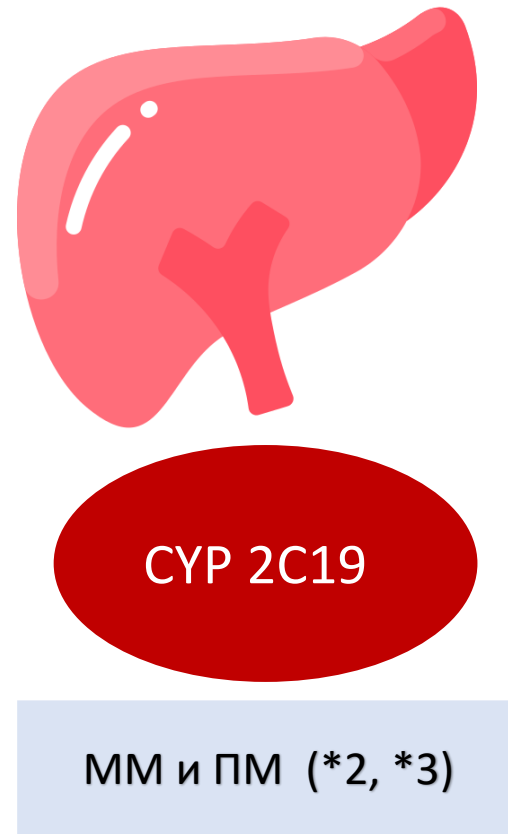
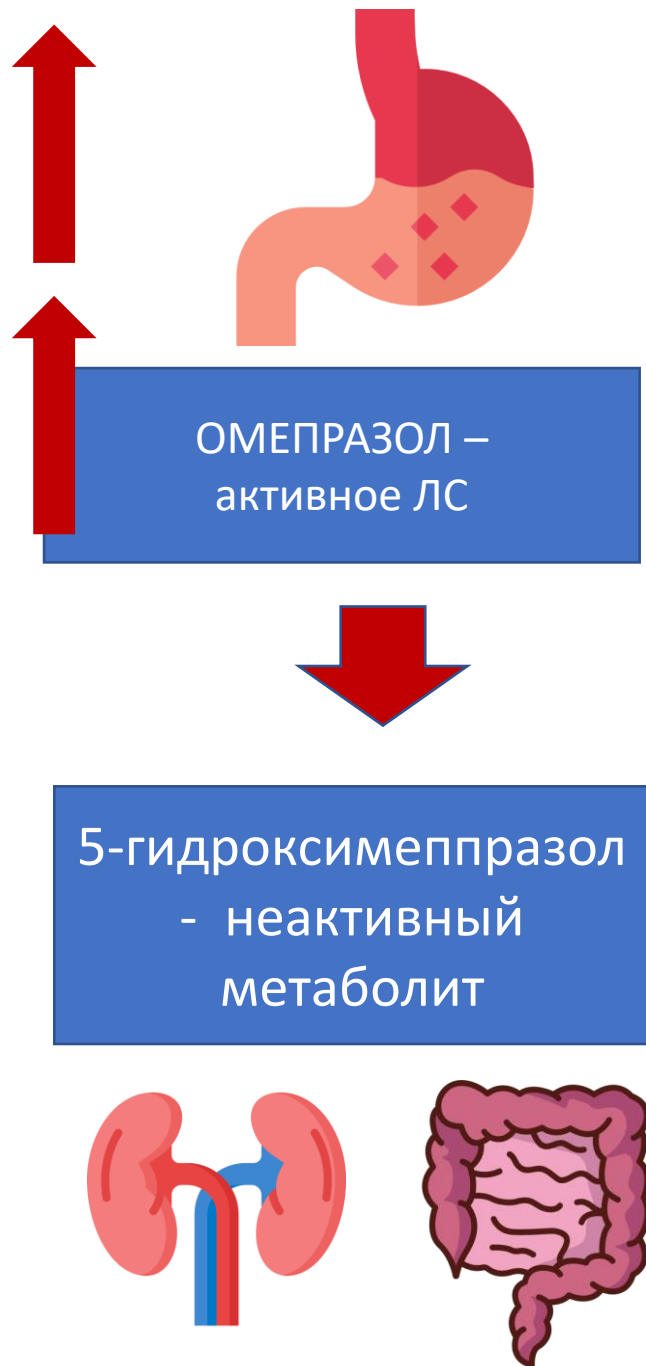
CYP 2C19

КЛОПИДОНРЕЛ -  
ПРОЛЕКАРСТВО



2 - оксо - клопидогрел  
активный метаболит







# Основные понятия

- «Дикий» тип (*Wilde type*) – генотип гомозиготы не содержит полиморфизмов, наиболее частый вариант в популяции
- Распространенные (нормальные) метаболизаторы (EM – extensive metabolizers) – пациенты с обычной скоростью биотрансформации определенных ЛС, не несут однонуклеотидных полиморфизмов по тому или иному гену, кодирующему фермент биотрансформации, имеют «Дикий» генотип.

# Основные понятия

- **Медленные метаболизаторы (PM – poor metabolizers)** – пациенты со сниженной скоростью биотрансформации определенных ЛС. У таких пациентов происходит синтез «дефектного» фермента, активность которого снижена или может полностью отсутствовать.
- **Быстрые метаболизаторы (RM – rapid metabolizers)** – пациенты с повышенной скоростью биотрансформации определенных ЛС.

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ  
ИССЛЕДОВАНИЯ:  
ФЕНОТИПИРОВАНИЕ И  
ГЕНОТИПИРОВАНИЕ

# ФГ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Фенотипирование пациента** – определение активности ферментов биотрансформации по ФК ЛС-маркера. Выявляют скорость ацетилирования, окисления (антипириновый тест сумарный или отдельный по изоферментам цитохрома Р450):

- Необходим прием ЛС (ADR);
- Многократная инвазивность;
- Определение маркера и его метаболита в крови по нескольким временным точкам;
- Тест оценивает не только генетику (ЛС индукторы/ингибиторы, возраст, питание – сок грейпфрута, курение).

# ФГ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Генотипирование пациента** – выявление аллельных вариантов генов системы биотрансформации и транспортеров ЛС, определяющих фармакологический ответ:

- **НЕ** требует приема ЛС (ADR), прогноз до приема;
- Однократный забор крови или другого биологического материала в любое время;
- **НЕ** требует определения маркера и его метаболита в крови по нескольким временным точкам;
- Фармакогенетический паспорт пациента;
- Относительно не дорого (ПЦР).

# ФГ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Фармакогенетический тест** – выявление конкретных генотипов по однонуклеотидным полиморфизмам (*генотипирование пациентов*), ассоциированных с изменением фармакологического ответа.

- **ПЦР**;
- **ДНК – чипы** (одномоментно выявить более 1000 SNP);
- **СЕКВЕНИРОВАНИЕ ДНК** (все SNP генома человека).

# ДНК-микрочип

## Light-Directed, Spatially Addressable Parallel Chemical Synthesis

STEPHEN P. A. FODOR,\* J. LEIGHTON READ, MICHAEL C. PIRRUNG,†  
LUBERT STRYER,‡ AMY TSAI LU, DENNIS SOLAS

Science 15 Feb 1991:  
Vol. 251, Issue 4995, pp. 767-773  
DOI: 10.1126/science.1990438



- Переход от гипотез к поисковым исследованиям
- Изобретены в 1988, впервые применены в 1995
- Экспрессия генов и генотипирование
- Переход к персонализированной медицине: стратификация заболеваний и фармакогенетика

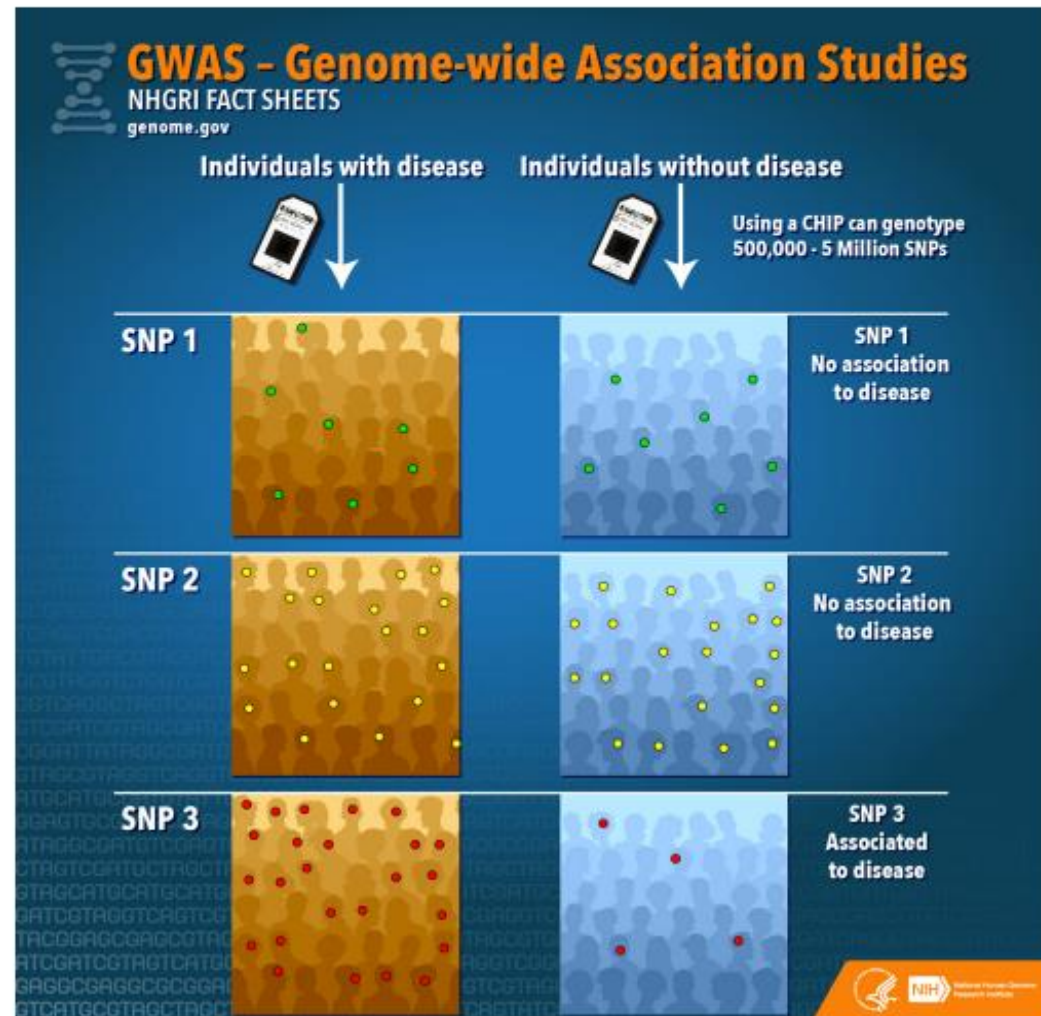
# GWAS - genome-wide association study

## ПГАА – полногеномный анализ ассоциаций

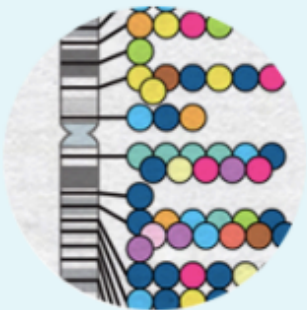


Генотипирование сотен тысяч маркеров в выборках тысяч людей

Определение маркеров – участков генома ассоциированных с признаком



# Опубликованные GWAS агрегируются в специальных ресурсах




## GWAS Catalog







The NHGRI-EBI Catalog of published genome-wide association studies

Examples: breast cancer, rs7329174, Yang, 2q37.1, HBS1L, 6:16000000-25000000

<http://www.ebi.ac.uk/gwas/downloads/summary-statistics>



Data Submit Download Help



Phenotypes Gene/Region Study List AGC/GATC Markers Browser GWAS Mart

Enter a study id, dbSNP id, MeSH/HPO phenotype term, keywords, author names, HGNC gene symbols, chromosomal regions or PUBMED identifier  
(e.g. HGVT307, rs2317951, Pancreatic cancer, replication study, Todd JA, ADAM19, chr12:13234..4534534, 17554300)

<https://www.gwascentral.org/index>

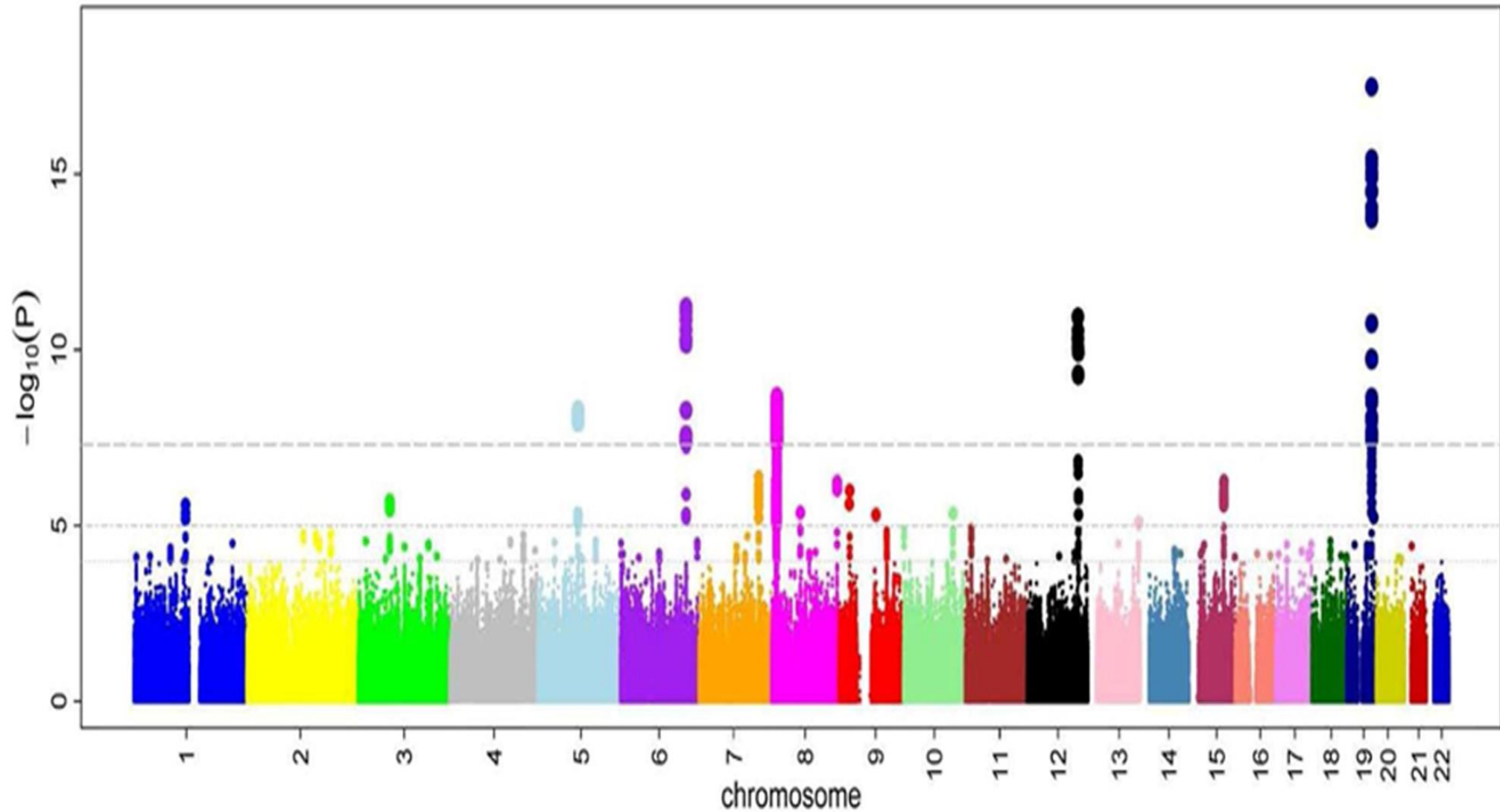
# Genome-wide association studies, GWAS

- Полногеномный поиск ассоциаций (*genome-wide association studies, GWA study, GWAS*) — направление биологических (как правило, биомедицинских) исследований, связанных с исследованием ассоциаций между геномными вариантами и фенотипическими признаками.
- Часто под полногеномным поиском ассоциаций подразумевают только поиск связей между однонуклеотидными полиморфизмами (*single-nucleotide polymorphism, SNP*) и заболеваниями человека.

# GWAS – расширенное полногеномное секвенирование

- Секвенирование биополимеров (белков и нуклеиновых кислот — ДНК и РНК) — определение их аминокислотной или нуклеотидной последовательности.
- Это исследование является кросс-секционным, что ограничивает его уровень доказательности.
- Отношение к GWAS в настоящее время противоречивое, но его роль в поиске новых генетических маркеров неоспорима.
- Т.к. результаты GWAS не всегда подтверждаются в проспективных работах, он не считается истиной в последней инстанции.

# Genome-wide association studies, GWAS



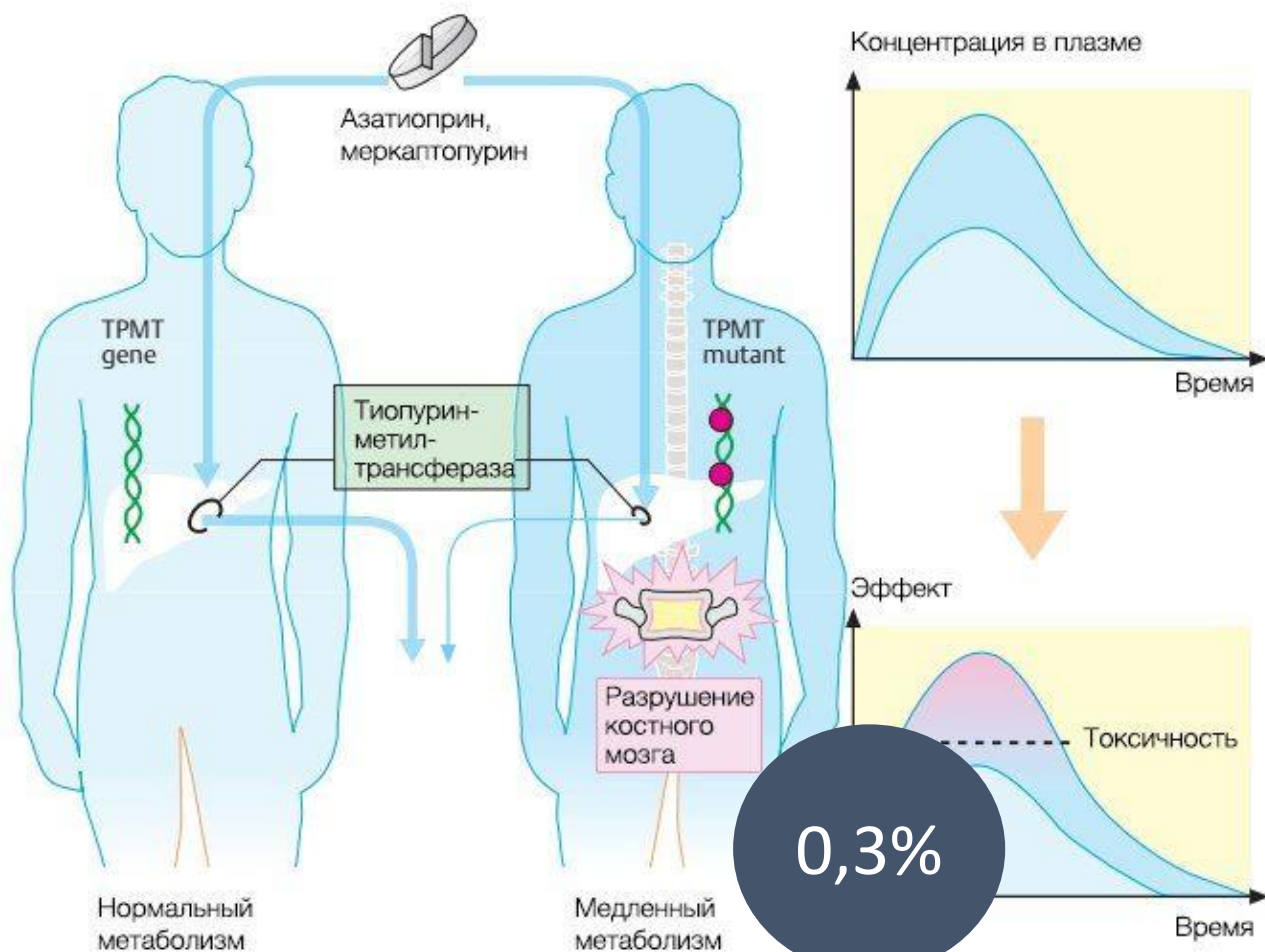
# ФГ ИССЛЕДОВАНИЯ: ПОКАЗАНИЯ

- Пациенты с высоким риском развития НПР;
- Перед назначением ЛС с узким спектром терапевтического действия;
- Перед назначением ЛС с большим спектром НПР;
- Перед назначением ЛС с прогностически неблагоприятными НПР;
- Планирование длительного (хронического) применения ЛС.

# ФГ ТЕСТ СЧИТАЕТСЯ ВАЛИДНЫМ:

- Наличие выраженной ассоциации между выявляемым аллелем гена и неблагоприятным фармакологическим ответом (недостаточная эффективность или НПР);
- Выявляемый аллель должен встречаться в популяции с частотой не менее 1%;
- ФГ тест должен обладать чувствительностью, специфичностью и предсказанной ценностью;
- Хорошо разработан алгоритм применения ЛС в зависимости от результатов;
- Доказаны преимущества применения ЛС с использованием результатов ФГ тестирования в сравнении с традиционным подходом (эффективность, безопасность, цена).

## Генетические варианты фармакокинетики



ГЕН TPMT (медленный аллельный вариант)

- поражение костного мозга при применении 6-МП

Учитывать этнические группы!

CYP2C9\*2 / CYP2C9\*3

(«медленные» варианты);

- европейские группы 11% и 7%

- азиатские 0,1% и 3%

Применять те ЛС в зависимости от ФГ, которые вошли в практическую медицину



**PharmGKB**



**CPIC**<sup>®</sup>

Clinical Pharmacogenetics  
Implementation Consortium

**SNPedia**

Overview

Prescribing Info

Drug Label Annotations

Clinical Annotations >

Variant Annotations

Literature

Pathways

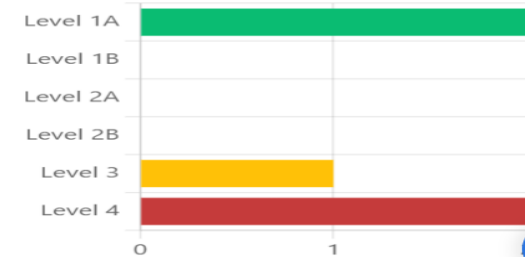
Related To

Clinical Annotations

PharmGKB clinical annotations provide information about variant-drug pairs based primarily on variant annotations and incorporating variant-specific prescribing guidance from clinical guidelines and FDA-approved drug labels, when available. Curators manually review annotations and create genotype-based summaries describing the phenotypic impact of the variant. Each clinical annotation is assigned a [Level of Evidence](#), which is generally informed by the clinical annotation's [score](#).

**Note:** Alleles in PharmGKB are mapped to the positive chromosomal strand. Therefore, variants in genes on the "minus" strand (eg. *VKORC1*) are complemented in PharmGKB annotations.

Focus on Pediatrics  ON



Pediatric annotations by Level

**HLA-A\*31:01**

Pediatric Clinical Annotations

5 annotations

Fullscreen Edit Columns Show Filters Download

	LEVEL	VARIANT	GENE	DRUGS	PHENOTYPE CATEGORIES
<a href="#">Details</a>	Level 1A	<a href="#">HLA-A*31:01</a>	<a href="#">HLA-A</a>	<a href="#">carbamazepine</a>	Toxicity

<a href="#">Details</a>	Level 3	<a href="#">rs762551</a>	<a href="#">CYP1A2</a>	<a href="#">carbamazepine</a>	Metabolism/PK
<a href="#">Details</a>	Level 4	<a href="#">rs2273697</a>	<a href="#">ABCC2</a>	<a href="#">antiepileptics</a> , <a href="#">carbamazepine</a> , <a href="#">oxcarbazepine</a>	Toxicity
<a href="#">Details</a>	Level 4	<a href="#">rs2298771</a>	<a href="#">SCN1A</a>	<a href="#">carbamazepine</a> , <a href="#">clobazam</a> , <a href="#">ethosuximide</a> , <a href="#">lamotrigine</a> , <a href="#">levetiracetam</a> , <a href="#">oxcarbazepine</a> , <a href="#">valproic acid</a>	Efficacy

## Overview

Prescribing Info



Drug Label Annotations



Clinical Annotations



Variant Annotations



Literature



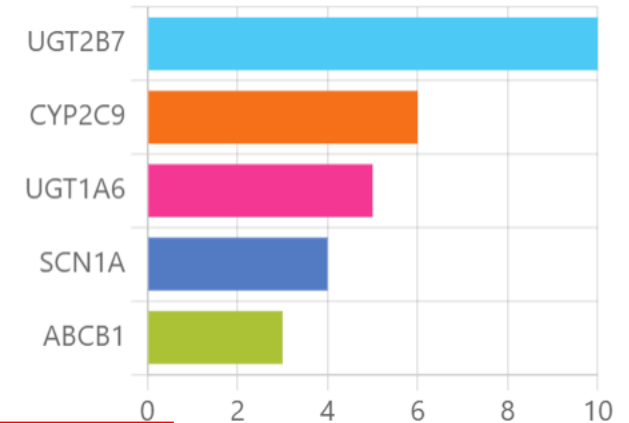
## Variant Annotations

PharmGKB variant annotations report the association between a variant and a drug phenotype from a publication. Annotations are created manually by Scientific Curators who curate key information and provide a structured, one-sentence summary of each association. More information about the association may be reported as free text in the "More Details" column of the table.

**Note:** Alleles in PharmGKB are mapped to the positive chromosomal strand. Therefore, variants in genes on the "minus" strand (eg. *VKORC1*) are complemented in PharmGKB annotations.

Focus on Pediatrics

ON



Details

[CYP2C9\\*1,](#)  
[CYP2C9\\*3](#)

[CYP2C9](#)

CYP2C9 \*1/\*3 + \*3/\*3 is associated with increased likelihood of adverse events when treated with valproic acid in people with Epilepsy as compared to CYP2C9 \*1/\*1.

CYP2C9 \*1/\*3 + \*3/\*3 ассоциируется с повышенной вероятностью нежелательных явлений при лечении вальпроевой кислотой у людей с эпилепсией по сравнению с CYP2C9 \*1/\*1. \*2 и \*3 были измерены. НЛР включали увеличение веса, тошноту и рвоту, изменения менструального цикла, сонливость, сонливость, алопецию, нарушения поведения.

Details

[rs7668258](#)

[UGT2B7](#)

Genotype CT is associated with increased concentrations of valproic acid in people with Epilepsy as compared to genotype CC.

Overview

Prescribing Info

Drug Label Annotations

Clinical Annotations >

Variant Annotations

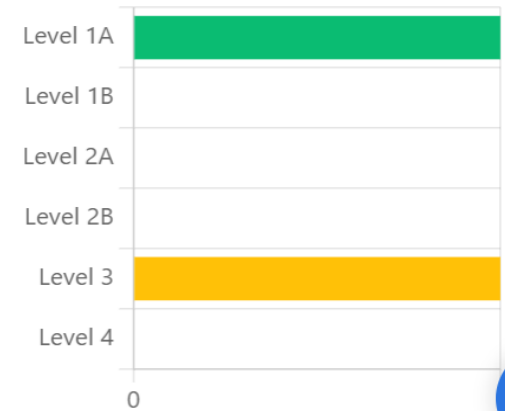
Literature

## Clinical Annotations

PharmGKB clinical annotations provide information about variant-drug pairs based primarily on variant annotations and incorporating variant-specific prescribing guidance from clinical guidelines and FDA-approved drug labels, when available. Curators manually review annotations and create genotype-based summaries describing the phenotypic impact of the variant. Each clinical annotation is assigned a [Level of Evidence](#), which is generally informed by the clinical annotation's [score](#).

**Note:** Alleles in PharmGKB are mapped to the positive chromosomal strand. Therefore, variants in genes on the "minus" strand (eg. *VKORC1*) are complemented in PharmGKB annotations.

Focus on Pediatrics  ON



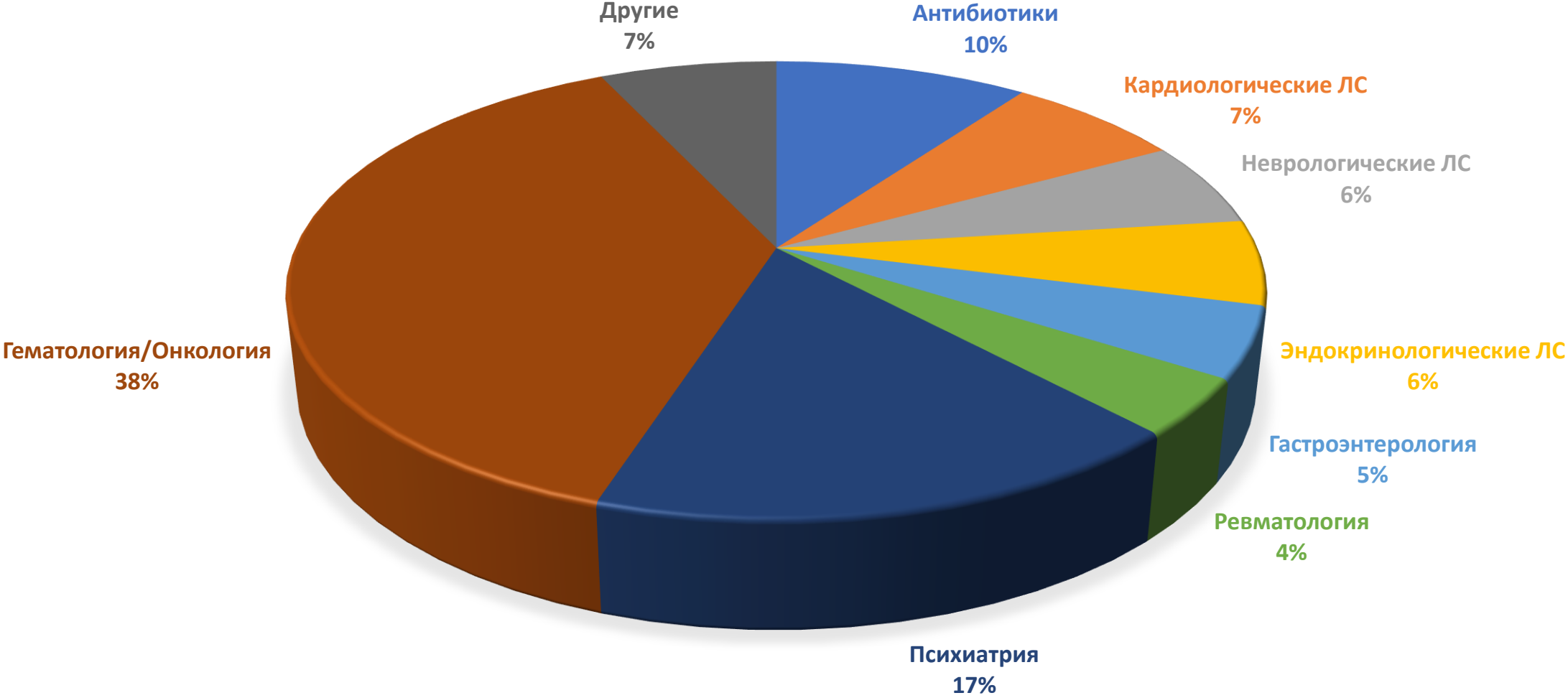
### Pediatric Clinical Annotations

2 annotations Fullscreen Edit Columns Show Filters Download

	LEVEL	VARIANT	GENE	DRUGS	PHENOTYPE CATEGORIES
<a href="#">Details</a>	Level 1A	<a href="#">CYP2C19*1</a> , <a href="#">CYP2C19*2</a> , <a href="#">CYP2C19*3</a> , <a href="#">CYP2C19*9</a> , <a href="#">CYP2C19*10</a> , <a href="#">CYP2C19*17</a> , <a href="#">CYP2C19*24</a> , <a href="#">CYP2C19*26</a>	<a href="#">CYP2C19</a>	<a href="#">omeprazole</a>	Metabolism/
<a href="#">Details</a>	Level 3	<a href="#">rs1045642</a>	<a href="#">ABCB1</a>	<a href="#">omeprazole</a>	Efficacy, Metabolism/

<a href="#">Details</a>	<a href="#">CYP2C19*1</a> , <a href="#">CYP2C19*2</a> , <a href="#">CYP2C19*17</a>	<a href="#">CYP2C19</a>	CYP2C19 *2 is associated with decreased clearance of omeprazole in infants with Gastroesophageal Reflux as compared to CYP2C19 *1 + *17.
<a href="#">Details</a>	<a href="#">CYP2C19*1</a> , <a href="#">CYP2C19*2</a> , <a href="#">CYP2C19*17</a>	<a href="#">CYP2C19</a>	CYP2C19 *17 is not associated with increased metabolism of omeprazole in children as compared to CYP2C19 *1 + *2.
<a href="#">Details</a>	<a href="#">rs1045642</a>	<a href="#">ABCB1</a>	Genotypes AA + AG are associated with increased concentrations of omeprazole in infants with Gastroesophageal Reflux as compared to genotype GG.

# Процент ЛС, которым доступна ФГ информация



# “STAR” (\*) system

- Была принята в 1990-х

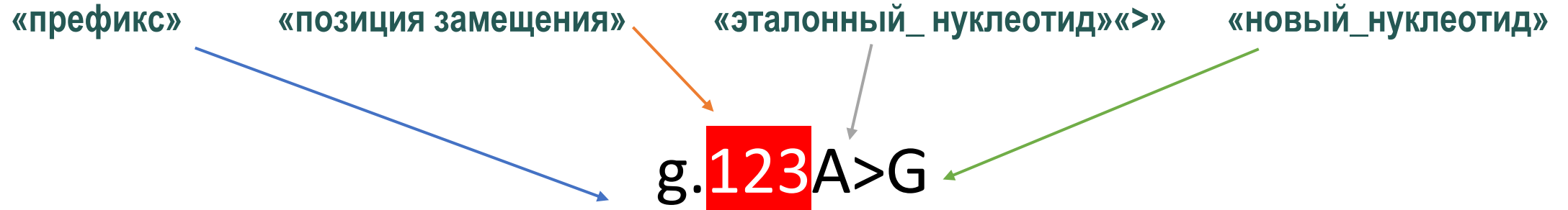
Запись:

- CYP2C9\*1 (wild type or fully functional)
- CYP2C9\*2 (или \*3, или \*2\*3.. – carrier)



Human Genome Variation Society

# Запись полиморфизма по HGVS



**g., m., c., n. (genomic, mitochondrial, coding DNA and non-coding DNA).**

# Варианты записи SNP

“STAR” system	HGVS	refseqgene
CYP2C19(*2)	g.681 G>A	rs4244285
CYP2C19(*3)	g.636 G>A	rs4986893
CYP2C19(*17)	g.806C>T	rs12248560

# Варианты записи SNP

“STAR” system

CYP2C19\*17

HGVS

*g.-806 C>T*

refseqgene

*rs12248560*

«Дикий» тип CYP2C19 (\*1/\*1), (g.806C>T) (CC)

Гетерозигота CYP2C19 (\*1/\*17), (g.806C>T) (CT)

Гомозигота CYP2C19 (\*17/\*17)/ (g.806C>T) (TT)

# Полиморфизмы СУР2С19

СУР2С19	Нуклеотидная замена	Эффект
*1	-	Дикий тип
*2	681G→A	Укороченный белок
*3	636G→A	Укороченный белок
*4	1A→G	Замена кодона инициации
*5	1297C→T	433Arg→Trp
*6	395G→A	132Arg→Gln
*7	T→A Inversion at 5'splice site	Intron 5 splice defect
*8	358T→C	120Trp→Arg
*9	108296G→A	144Arg→His
*10	101927C→T	227Pro→Leu
*11	108278G→A	150Arg→His
*12	30871A→C	491Stop→Cys
*13	33790C→T	410Arg→Cys
*14	120829T→C	17Leu→Pro
*15	120824A→C	19Ile→Leu
*16	1324C→T	442Arg→Cys
*17	-806C→T -3402C→T	Увеличение трансляции
*18	986G→A 991A→G	329Arg→His 331Ile→Val
*19	151A→G 991A→G	51Ser→Gly 331Ile→Val

# Интерпретация результатов фармакогенетического тестирования

- CYP2C19(\*2) 681 G>A: GG
- CYP2C19(\*3) 636 G>A: GG
- CYP2C19(\*17) -806 C>T: CC

Генотип CYP2C19 \*1/\*1

# Интерпретация результатов фармакогенетического тестирования

- CYP2C19(\*2) 681 G>A: GA
- CYP2C19(\*3) 636 G>A: GG
- CYP2C19(\*17) -806 C>T: CC

Генотип CYP2C19 \*1/\*2

# Интерпретация результатов фармакогенетического тестирования

- CYP2C19(\*2) 681 G>A: GG
- CYP2C19(\*3) 636 G>A: GG
- CYP2C19(\*17) -806 C>T: CT

Генотип CYP2C19 \*1/\*17

# Интерпретация результатов фармакогенетического тестирования

CYP2C19(\*2) 681 G>A: GA

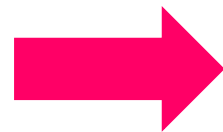
CYP2C19(\*3) 636 G>A: GG

CYP2C19(\*17) -806 C>T: TT

Генотип ???

# Интерпретация результатов фармакогенетического тестирования

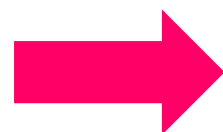
«Дикий» тип  
Генотип CYP2C19\*1/\*1



НОРМАЛЬНЫЕ  
МЕТАБОЛИЗАТОРЫ

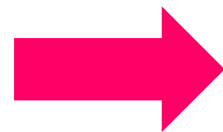
Носители «медленных» аллельных вариантов:

CYP2C19\*1/\*2  
CYP2C19\*1/\*3  
CYP2C19\*2/\*17  
CYP2C19\*3/\*17



ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ  
МЕТАБОЛИЗАТОРЫ

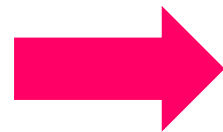
CYP2C19\*2/\*2  
CYP2C19\*3/\*3  
CYP2C19\*2/\*3



МЕДЛЕННЫЕ  
МЕТАБОЛИЗАТОРЫ

Носители «быстрых» аллельных вариантов:

CYP2C19\*1/\*17  
CYP2C19\*17/\*17



БЫСТРЫЕ И  
УЛЬТРАБЫСТРЫЕ

# РЕСУРСЫ

<https://www.pharmgkb.org/>

<https://www.snpedia.com/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>

<https://esptnet.eu/>