



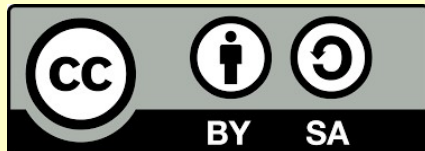
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΑΝΟΙΚΤΑ ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΑ ΜΑΘΗΜΑΤΑ



Εφαρμοσμένη Γενετική

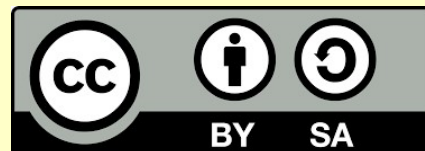
Φαρμακογενετική – Οικογενετική

Διδάσκουσα: Επίκουρη Καθηγήτρια
Αμαλία-Σοφία Αφένδρα



Άδειες Χρήσης

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό υπόκειται σε άδειες χρήσης Creative Commons.
- Για εκπαιδευτικό υλικό, όπως εικόνες, που υπόκειται σε άλλου τύπου άδειας χρήσης, η άδεια χρήσης αναφέρεται ρητώς.



Φαρμακογενετική

Οικογενετική

Συσχέτιση της δράσης των φαρμάκων με την γενετική ιδιοσυγκρασία του ατόμου



Φαρμακογενετικός πολυμορφισμός

Δράση του φαρμάκου στο σώμα

- ✓ Πρόσληψη
- ✓ Απορρόφηση
- ✓ Κατανομή στους ιστούς
- γενετικών
- ✓ Αλληλεπίδραση με το κύτταρο
- ✓ Καταβολισμός
- ✓ Απέκκριση

υπό το πρίσμα

& περιβαλλοντικών
παραμέτρων

Προοπτική εξατομικευμένης προσωπικής ιατρικής
Σχεδιασμός νέας γενιάς «ειδικών φαρμάκων»

Φαρμακογενετική: Vogel, 1959

Γενετικά ελεγχόμενη ποικιλότητα μεταξύ ατόμων ως προς την απορρόφηση, κατανομή, βιομεταβολισμό & απέκκριση των φαρμάκων αλλά και της τροφής.

Τα γονίδια ελέγχουν μερικές από τις δράσεις των φαρμάκων (απόκριση ατόμων ή και πληθυσμών σε ορισμένα φάρμακα)

Οικογενετική

Μελέτη των πολλαπλών αντιδράσεων μεταξύ του γονοτύπου και των περιβαλλοντικών παραγόντων όπως:

- ✓ βιομηχανικές χημικές ουσίες
- ✓ ρυπαντές
- ✓ εντομοκτόνα & προϊόντα αποδόμησής τους

Μελέτη & πρόβλεψη της κληρονομικής προδιάθεσης σε ασθένειες που προκαλούνται από περιβαλλοντικούς παράγοντες

Ορισμένα φάρμακα μπορούν να βλάψουν άμεσα την κληρονομική σύσταση των ανθρώπων/ζώων , επειδή είναι σε θέση να δημιουργήσουν βλαβερές μεταλλάξεις.

Φάρμακα: υποστρώματα ενζύμων

**Η δράση τους εξαρτάται από τους ενζυμικούς μηχανισμούς
Κατά τη δράση τους επηρεάζουν ενζυμικά συστήματα**

Ύπαρξη ενζυμικών πολυμορφισμών:

⇒ διαφορές στη δράση των φαρμάκων μεταξύ των ατόμων

Διατροφικοί παράγοντες επηρεάζουν τη διεργασία

Φαρμακογενετικοί πολυμορφισμοί οφειλόμενοι σε ενζυμικές ποικιλίες

Ένζυμα	Φάρμακα με διαφορετική αντίδραση	Συμπτώματα	Τρόπος κληρονόμησης	Βαθμός εμφάνισης
Χοληστερινάση	Σουξαμεθώνιο	-	Αυτοσωμικός υποτελής	Καυκάσιοι: συχνός Αφρικανοί: σπάνιος Ανατολικοί λαοί: οαμερικάνοι
Παραοξονάση	Παραθείο	Τοξικότητα	Αυτοσωμικός υποτελής	Καυκάσιοι: 70 %
N-ακετυλο-τρανσφεράση	Ισονιαζίδη Φενελζίνη Υδραλαζίνη Σουλφοναμίδια Ακρυλαμίνες	Πολυνευρίτιδα Ψύχωση Καρκινογένεση	Αυτοσωμικός υποτελής	Καυκάσιοι: 70 %
Οξειδάση	Φενυτοΐνη Δικουμαρόλη Γουανοξάνη Φενακετίνη	Τοξικότητα	Αυτοσωμικός υποτελής	Σπάνιος
G-6-PDH	Αντιμαλαριακά Κουκιά Σουλφοναμίδες	Αιμολυτική αναιμία	Φυλοσύνδετος υποτελής	Κοινός σε Αφρική & Μεσόγειο

Ο φαρμακογενετικός πολυμορφισμός ελέγχεται συνήθως από απλά γονίδια ή από λίγα νουκλεοτίδια.

Πειράματα SNPs

Γνωστές και πολυγονιδιακές αποκλίσεις

Πειραματικές μελέτες σε ζώα:

Φέρουν μεταλλαγές ίδιου φαινοτυπικού αποτελέσματος



Διαγονιδιακά ζώα

Πολυμορφισμοί DNA

Μία ή περισσότερες εναλλακτικές μορφές (αλληλόμορφα) ενός χρωμοσωμικού τόπου τα οποία:

- ✓ ή διαφέρουν στη νουκλεοτιδική αλληλουχία
- ✓ ή περιέχουν μεταβλητό αριθμό διαδοχικά επαναλαμβανόμενων νουκλεοτιδικών μονάδων

Χρήσιμοι στις μελέτες της γενετικής χαρτογράφησης

Δείκτες DNA

Χρήσιμα εργαλεία στην κατασκευή γενετικών χαρτών υψηλής πυκνότητας

Συχνότητα πολυμορφισμών DNA στο ανθρώπινο γονιδίωμα:

1 ανά 350 bp

Ανθρώπινο γονιδίωμα: 3×10^9 bp

Άρα: περίπου 9 εκατ. πολυμορφισμοί μεταξύ δύο απλοειδών γονιδιωμάτων

Κατηγορίες πολυμορφισμών DNA

- ✓ SNPs (single nucleotide polymorphisms)
Πολυμορφισμοί ενός νουκλεοτιδίου
- ✓ STRs (short tandem repeats)
βραχείες διαδοχικές επαναλήψεις
- ✓ VNTRs (variable number of tandem repeats)
μεταβλητός αριθμός διαδοχικών επαναλήψεων

SNPs (single nucleotide polymorphisms) Πολυμορφισμοί ενός νουκλεοτιδίου

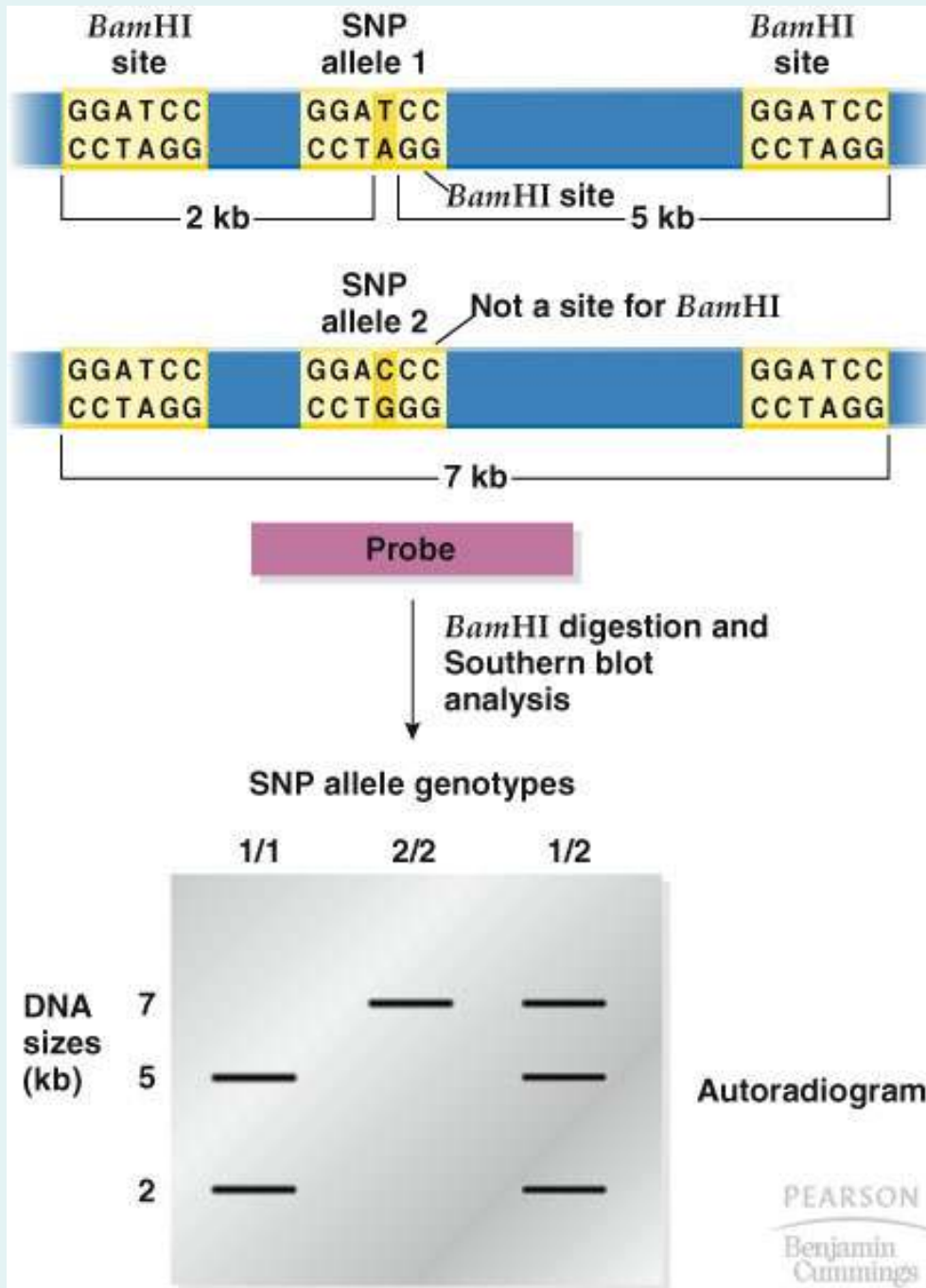
Πρόκειται για μεταβολή σε ένα ζεύγος βάσεων
Π.χ.: σημειακή μεταλλαγή

Ο πιο συνηθισμένος τύπος πολυμορφισμού DNA
Συχνότητα στο ανθρώπινο γονιδίωμα: 1 ανά 350 bp

Η συντριπτική πλειοψηφία απαντάται σε μη κωδικές περιοχές
του γονιδιώματος (non-coding SNPs)

Σε κωδικές περιοχές: coding SNPs

- ✓ Missense mutations
- ✓ Silent mutations



Ανάλυση Southern για τη μελέτη των SNP που επηρεάζουν θέσεις περιορισμού στο γονιδίωμα

Απομόνωση γονιδιωματικού DNA

Πέψη με *Bam*HI

Ηλεκτροφόρηση

Southern

Υβριδισμός

Η Γενετική του μεταβολισμού των φαρμάκων

Δράση του φαρμάκου στο σώμα

- ✓ Πρόσληψη
- ✓ Απορρόφηση
- ✓ Κατανομή στους ιστούς
- ✓ Αλληλεπίδραση με το κύτταρο
- ✓ Καταβολισμός (ήπαρ)
- ✓ Απέκκριση

υπό το πρίσμα γενετικών
& περιβαλλοντικών
παραμέτρων

Μελέτη της δράσης και του μεταβολισμού του φαρμάκου:

Χορηγείται σταθερή δόση

Ημιπερίοδος ζωής του φαρμάκου

Ποικιλομορφία της αντίδρασης

Διαγραμματική απεικόνιση

Συνεχής κατανομή:

Το φαινόμενο ελέγχεται από πολλά γονίδια

Ασυνεχής κατανομή (2-3 κορυφές):

Λίγα γονίδια

Παράγοντες που επηρεάζουν το μεταβολισμό των φαρμάκων

❑ Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Ένα δεύτερο φάρμακο

Φαρμακομεταβολικά ένζυμα

Η δραστηριότητά τους επάγεται ή καταστέλλεται στα μικροσωμάτια του ήπατος

Επαγωγή: καλή αντίδραση του οργανισμού σε ένα έντονα χημικό περιβάλλον

Ανάλογη του οργανισμού

❑ Φυσικοχημικές ιδιότητες των φαρμάκων

(pH, διαλυτότητα, δομικές μεταβολές, διείσδυση φαρμάκων στους ιστούς)

Παράγοντες επηρεασμού του μεταβολισμού των φαρμάκων

❑ Ηλικία του οργανισμού

Ζώα:

Βάτραχοι, ινδικά χοιρίδια, κουνέλια: δεν διαθέτουν αυτή την ικανότητα εκ γενετής

(σε αντίθεση με τα κοτόπουλα)

Πιθανόν θέμα διατροφής στην αμέσως μετά τη γέννηση ηλικία

❑ Γενετικοί παράγοντες

Προσθήκη ενός αντιβιοτικού σε μικροβιακό σύστημα:

➤ Προσαρμοστικότητα λόγω πιθανής ύπαρξης κάποιας κατάλληλης μεταβολικής οδού εξουδετέρωσης

➤ Επιλογή μεταλλαγμένων στελεχών που μπορούν να εξουδετερώσουν το αντιβιοτικό

Παρόμοια αντίδραση σε ανώτερους ευκαρυωτικούς οργανισμούς

Παραδείγματα φαρμακογενετικών πολυμορφισμών

Ακαταλασία

Takahara (ΩΡΛ), 1946

Γαγγραινώδης βλάβη της στοματικής κοιλότητας
(κορίτσι 11 ετών, Ιαπωνία)

Χρήση H_2O_2 για αποστείρωση

Το H_2O_2 διασπάται από την καταλάση των ερυθρών
αιμοσφαιρίων

(αίμα κόκκινου χρώματος με φυσαλίδες)

Παρόν περιστατικό: αίμα καφέ χρώματος χωρίς φυσαλίδες

Αιτιολογία:

Απουσία του ενζύμου καταλάση από τον οργανισμό.

Μη διάσπαση του H_2O_2

Το H_2O_2 οξειδώνει την αιμοσφαιρίνη προς μεθαιμοσφαιρίνη
(καφέ)

Παραδείγματα φαρμακογενετικών πολυμορφισμών

Σαλικυλικές ενώσεις

Πολυμορφισμός στο μεταβολισμό του σαλικυλικού νατρίου

Πειραματικά δεδομένα: 10-85 % μεταβολισμός

(ύπαρξη και αντίθετων αποτελεσμάτων – πιθανόν λανθασμένη δειγματοληψία)

Η μη ανοχή στην ασπιρίνη από ορισμένα άτομα είναι γεγονός

Μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την έρευνα και τη διάγνωση παθολογικών καταστάσεων

Παράδειγμα: Σύνδρομο **Crigler-Najjar**

Παραδείγματα φαρμακογενετικών πολυμορφισμών

Σύνδρομο **Crigler-Najjar**: βαρύς μη αιμολυτικός ίκτερος,
διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος
Θάνατος συνήθως στη βρεφική ηλικία
(Σχετίζεται με το μεταβολισμό της bilirubin, ουσίας που
σηματίζεται από τον καταβολισμό των συστατικών του αίματος)

Αυτοσωμικό υποτελές γονίδιο

(ετεροζυγώτες: υγιείς)

Αδυναμία του ήπατος να συνδέσει

Χολερυθρίνη + γλυκουρονίδια

>>>>> έλλειψη του ενζύμου γλυκουρονύλοτρανσφεράση

Σαλικυλικά: υφίστανται σύζευξη με τα γλυκουρονίδια

(απαραίτητη η γλυκουρονύλοτρανσφεράση)

Υπολειμματική σύζευξη: εντοπισμός των φορέων (ετεροζυγωτών)

Παραδείγματα φαρμακογενετικών πολυμορφισμών

Ευαισθησία στο σουξαμεθώνιο

Χορήγηση του σουξαμεθώνιου από τους αναισθησιολόγους
Μερικοί ασθενείς παρουσιάζουν αυξημένη παράταση της άπνοιας

Σε άτομα φυσικού τύπου:

Αποδόμηση του σουξαμεθώνιου από την ψευδοχολιστερινάση
του ορού του αίματος

Ευαίσθητα άτομα:

Ύπαρξη διαφορετικών τύπων ενζύμων

Παραδείγματα φαρμακογενετικών πολυμορφισμών

Ευαισθησία στο σουξαμεθώνιο

Ποσοτικές αναλύσεις της ψευδοχολιστερινάσης με ένα αντιψευδοχολιστερινικό φάρμακο (αναστολέα), την **διβουκαΐνη**, έδειξαν ότι:

➤ **Φυσιολογικά άτομα:**

79 % αναστολή της δραστηριότητας της ψευδοχολιστερινάσης του ορού του αίματος (αριθμός διβουκαΐνης 79 %)

➤ **Ετεροζυγωτικά άτομα:**

62 % αναστολή

➤ **Ευαίσθητα άτομα:**

16 % αναστολή

Παραδείγματα φαρμακογενετικών πολυμορφισμών

Ευαισθησία στο σουξαμεθώνιο

Χρησιμοποίηση άλλου αναστολέα, της σουκινυλ-διχολίνης, περιέπλεξε τα αποτελέσματα.

Από όλα τα στοιχεία φαίνεται ότι εμπλέκονται πάνω από ένας γενετικοί τόποι.

Η διαφορά στη δραστικότητα του φαρμάκου οφείλεται μάλλον στην ύπαρξη διαφορετικών τύπων ενζύμων και όχι στην σύνθεση διαφορετικής ποσότητας ενζύμου.

Παραδείγματα φαρμακογενετικών πολυμορφισμών

Ευαισθησία στο σουξαμεθώνιο

Άλλος τύπος μη κανονικής ψευδοχοληστερινάσης (Harris)
Ελέγχεται από αυτοσωμικό επικρατές (συνήθως) γονίδιο

Άλλη περίπτωση ευαισθησίας: **κακοήθης υπερπυρεξία**

Κατά τη διάρκεια της αναισθησίας:

- υψηλή θερμοκρασία του οργανισμού (42,3 °C)
- μυϊκή ακαμψία

Ενδείξεις ότι αυτή η κατάσταση μεταβιβάζεται ως αυτοσωμική επικρατής

Τα άτομα με αυτή την προδιάθεση παρουσιάζουν συνήθως αυξημένη δραστηριότητα **κρεατινικής κίνησης**

Παραδείγματα φαρμακογενετικών πολυμορφισμών

Έλλειψη της G-6-PDH (γλυκοζο-6-φωσφορική αφυδρογονάση)

Τα ερυθροκύτταρα διαθέτουν ενζυμικά συστήματα που εμπλέκονται στο μεταβολισμό της γλυκόζης

G-6-PDH (γλυκοζο-6-φωσφορική αφυδρογονάση)

- Συμβάλλει στη διατήρηση της μεμβρανικής ακεραιότητας
- Το αντίστοιχο γονίδιο είναι φυλοσύνδετο

Έλλειψη του ενζύμου προκαλεί ευαισθησία σε

- βιομηχανικές ενώσεις (ναφθαλίνη, ναλιδιξικό οξύ)
- φάρμακα (αναλγητικά, αντιμαλαριακά, σουλφοναμίδια, κλπ.)
- τρόφιμα (κουκιά)

Παραδείγματα φαρμακογενετικών πολυμορφισμών

Έλλειψη της G-6-PDH (γλυκοζο-6-φωσφορική αφυδρογονάση)

Η έλλειψη του ενζύμου προσφέρει κάποια αντοχή έναντι της ελονοσίας

Συχνότερο κλινικό σύμπτωμα:

μη σφαιροκυτταρική αιμολυτική αναιμία

Εξαρτάται από το βαθμό έλλειψης του ενζύμου

Πληθυσμός	Τύπος	% ενζυμική δραστικότητα	Βαθμός εμφάνισης
Αφρικανικός	GdA	10-20%	20%
Μεσογειακός	Gd Med.	0-5%	35%
Κινεζικός	Gd Canton	4-25%	20-30%
Ταϊλανδέζικος	Gd Makidol	5-16%	20%

Παραδείγματα φαρμακογενετικών πολυμορφισμών

Ακετυλίωση & καρκινογένεση στην κύστη

N-ακετυλοτρανσφεράση του ήπατος

Υπεύθυνη για το ρυθμό ακετυλίωσης (δηλ. αδρανοποίησης) μιας σειράς φαρμάκων

Ακραίος (πολύ γρήγορος ή πολύ αργός) ρυθμός:

⇒ τοξικότητα

Αργή αδρανοποίηση: οφείλεται σε αυτοσωμικό υποτελές γονίδιο

Γρήγορη αδρανοποίηση: ετεροζυγωτική ή ομοζυγωτική του υπερέχοντος κατάσταση

Παραδείγματα φαρμακογενετικών πολυμορφισμών

Τα ένζυμα μεταβολισμού της αλκοόλης

Διαφορές σε επίπεδο εθνοτήτων

Πληθυσμός	Ρυθμός μεταβολισμού αλκοόλης (mg/kg/h)
Αμερικανοϊνδιάνοι	182,7
Κινέζοι	136,6
Κορεάτες	146,0
Ιάπωνες	133,0
Αμερικανοί	93,0
Καναδοί	103,6
Ευρωπαίοι	108,0

Ευαίσθητα άτομα: αυξημένα ποσότητα ακεταλδεΐδης στο αίμα

Παραδείγματα φαρμακογενετικών πολυμορφισμών

Τα ένζυμα μεταβολισμού της αλκοόλης



Γενετικοί πολυμορφισμοί στους γενετικούς τόπους της

- Αλκοολικής αφυδρογονάσης (ADH)
- Αλδεϋλικής αφυδρογονάσης (ALDH)

Παραδείγματα φαρμακογενετικών πολυμορφισμών

Τα ένζυμα μεταβολισμού της αλκοόλης

Γονίδιο adh^2

Αλληλόμορφα:

$adh^2(1-1)$

$adh^2(1-2)$

$adh^2(2-2)$

Πληθυσμός	Αλληλόμορφα (%)		
	1-1	1-2	2-2
Γερμανοί	94,5	5,7	0,0
Άγγλοι	91,3	8,7	0,0
Κινέζοι	10,8	44,1	45,1
Ιάπωνες	10,8	44,1	45,1
Ινδοί	100,0	0,0	0,0

Πληθυσμός	Ρυθμός μεταβολισμού αλκοόλης (mg/kg/h)
Αμερικανοϊνδιάνοι	182,7
Κινέζοι	136,6
Κορεάτες	146,0
Ιάπωνες	133,0
Αμερικανοί	93,0
Καναδοί	103,6
Ευρωπαίοι	108,0

Παραδείγματα φαρμακογενετικών πολυμορφισμών

Τα ένζυμα μεταβολισμού της αλκοόλης

Η ALDH επίσης εμπλέκεται σε αυτή τη διαδικασία.

Έχουν απομονωθεί 4 ισοένζυμα από το ήπαρ.

Ένα ελαττωματικό εντοπίζεται μόνον στους ευαίσθητους πληθυσμούς.

Επομένως η ακεταλδεΐδη δεν καταβολίζεται περαιτέρω και συσσωρεύεται

Παραδείγματα φαρμακογενετικών πολυμορφισμών

Ελλειψη της άλφα₁-αντιθρυψίνης (α₁-AT) και πνευμονικό εμφύσημα

Αντιθρυψίνη: πρωτεΐνη του ορού

Αναστέλλει τη δράση πολλών πρωτεολυτικών ενζύμων (αναστολέας πρωτεασών (θρυψίνης))

Έλλειψη αντιθρυψίνης:

- Ανάπτυξη εμφυσήματος
- Κίρρωση του ήπατος

Παραδείγματα φαρμακογενετικών πολυμορφισμών

Πολυγονιδιακός έλεγχος: μεταβολισμός της φαινυλοβουταζόλης

Θεραπεία σοβαρών μορφών αρθρίτιδας

(κατανομή, συντελεστής κληρονομησιμότητας)

Βιοτεχνολογικά φάρμακα από γονιδιακά ζώα

Γενετική τροποποίηση θηλαστικών

Ένθεση στο γενετικό υλικό τους ειδικών γονιδίων, των οποίων τα προϊόντα είναι φάρμακα

Π.χ.: Ερυθροποιητίνη μέσω του αγελαδινού γάλακτος

Χημικό & γενετικό ντόπινγκ

Χημικές ουσίες:

Διεγερτικές (αμφεταμίνες, εφεδρίνες) – μείωση της κόπωσης

Αναβολικές:

Τεστοστερόνη (αύξηση της μυϊκής μάζας)

Φαρμακογονιδιωματικό πεδίο

Φαρμακογενετικός πολυμορφισμός:

Διαφορική (οφειλόμενη σε κληρονομικούς παράγοντες)
αντίδραση σε επίπεδο ατόμου και πληθυσμού στη θεραπευτική
επίδραση κάποιων φαρμάκων

Οικογενετικός πολυμορφισμός:

Διαφορική (οφειλόμενη σε κληρονομικούς παράγοντες)
αντίδραση των ατόμων σε:

- Βιομηχανικές χημικές ουσίες
- Τροφές
- Γενικότερους περιβαλλοντικούς παράγοντες (ρυπαντές)

Φαρμακογονιδιωματικό πεδίο

Φαρμακογενετική & οικογενετική μελέτη σε επίπεδο:

- Υπό το πρίσμα της βιοχημείας
- Σε επίπεδο πληθυσμών

Προσφέρει στοιχεία για την κατανόηση:

- ❑ Της αντίδρασης γονότυπου - περιβάλλοντος
- ❑ Της φαινοτυπικής έκφρασης κληρονομικών χαρακτήρων

Χρήσιμα στοιχεία για τη βελτίωση της δημόσιας υγείας στα πλαίσια της πρόληψης επαγγελματικών νόσων

Φαρμακογονιδιωματικό πεδίο

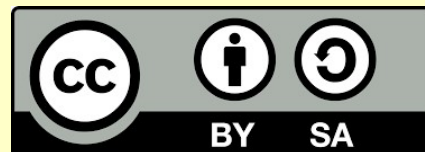
Νέα Φαρμακογενετική

Εξετάζει τους μηχανισμούς ρύθμισης του μεταβολισμού των ουσιών με τη βοήθεια:

Της δομής και της έκφρασης του γονιδίου

Αλλά και του γονιδιώματος εν γένει

Τέλος Ενότητας



Χρηματοδότηση

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό έχει αναπτυχθεί στα πλαίσια του εκπαιδευτικού έργου του διδάσκοντα.
- Το έργο «**Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα στο Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων**» έχει χρηματοδοτήσει μόνο τη αναδιαμόρφωση του εκπαιδευτικού υλικού.
- Το έργο υλοποιείται στο πλαίσιο του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» και συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) και από εθνικούς πόρους.



Σημειώματα

Σημείωμα Ιστορικού Εκδόσεων Έργου

Το παρόν έργο αποτελεί την έκδοση 1.0.

Έχουν προηγηθεί οι κάτωθι εκδόσεις:

- Έκδοση 1.0 διαθέσιμη εδώ.

<http://ecourse.uoi.gr/course/view.php?id=1303>.

Σημείωμα Αναφοράς

Copyright Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Διδάσκουσα:
Επίκουρη Καθηγήτρια Αμαλία-Σοφία Αφένδρα.
«Εφαρμοσμένη Γενετική. Φαρμακογενετική -
Οικογενετική». Έκδοση: 1.0. Ιωάννινα 2014. Διαθέσιμο
από τη δικτυακή διεύθυνση:

<http://ecourse.uoi.gr/course/view.php?id=1303>.

Σημείωμα Αδειοδότησης

- Το παρόν υλικό διατίθεται με τους όρους της άδειας χρήσης Creative Commons Αναφορά Δημιουργού - Παρόμοια Διανομή, Διεθνής Έκδοση 4.0 [1] ή μεταγενέστερη.



- [1] <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>.