Farmakogenomika alergii

Pharmacogenomics of allergy

mgr Łukasz Pera, dr n. farm. Sławomir Białek
Zakład Laboratoryjnej Diagnostyki Medycznej Katedry Biochemii i Chemii Klinicznej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik Zakładu: prof. dr hab. Dariusz Sitkiewicz

Streszczenie: Rozwój farmakogenomiki stwarza szansę na zwiększenie efektywności leczenia w oparciu o mapę genetyczną pacjenta. Poniżej opisano dotychczasowe wyniki dotyczące zmienności genetycznej enzymów i receptorów będących celami w farmakoterapii alergii. Przywołano szereg przykładów, takich jak receptor histaminowy i β_2-adrenergiczny, w których farmakogenomika znalazła zastosowanie.

Abstract: Recent advances in pharmacogenetics offer the potential to optimize treatment for individual patients based on genotyping. This review describes the current state of knowledge of genetic variability in targets important in the treatment of allergy. A number of examples of possible pharmacogenetic variations within histamine receptor, β_2-adrenoreceptor and others has been discussed.

Słowa kluczowe: farmakogenomika, alergia, histamina, astma
Key words: pharmacogenomics, allergy, histamine, asthma

For non-commercial use only

Wstęp

W 1892 r. sir William Osler, jeden z założycieli Johns Hopkins Hospital i twórca nauki medycyny klinicznej, powiedział, że gdyby nie wielka różnorodność pacjentów, to medycyna równie dobrze mogłaby być nauką, a nie sztuką. Wiele lat później realizacja projektu sekwencjonowania genomu ludzkiego udowodniła, że różnorodność mamy w genach, a medycyna nie musi się martwić o swój status. Farmakogenomika jest próbą znalezienia reguły przekładającej różnorodność genów na przewidywaną odpowiedź pacjenta na farmakoterapię. Geny opisują indywidualny fenotyp, który wpływa na parametry działania produktów leczniczych takie jak: absorpcja, dystrybucja, metabolizm, wydalanie, od jakich zależny jest końcowy efekt terapeutyczny i wystąpienie działań niepożądanych. Przykładowo, ponad 2/3 pacjentów z astmą może nigdy nie osiągnąć pełnej kontroli choroby. U ponad 1/3 pacjentów leczonych wziewnymi glikokortykosteroidami (ICS, *inhaled corticosteroids*) nie obserwuje się poprawy funkcji oddechowych [1]. Od 3% do 5% pacjentów przyjmujących inhibitor 5-lipooksygenazy ma podwyższone stężenie enzymów wątrobowych [2]. Przywołany efekt terapeutyczny jest pochodną farmakokinetyki i farmakodynamiki działania leków. I tak, różnice w genach kodujących enzymy wątrobowe mogą wpłynąć na poziom metabolizowania leków (najlepiej poznany kompleks cytochromów P450). Mimo że większość produktów stosowanych w alergii ma szerokie spektrum terapeutyczne (z wyjątkiem teofiliny), ich działanie na ogół polega na funkcji agonisty bądź antagonisty receptorów. Indywidualne zmiany w genach kodujących receptory docelowe przekładają się na określony fenotyp strukturalny, wpływając na powinowactwo leków oraz ich siłę wiązania. Poniżej przedstawiono przykłady układów enzymatycznych oraz receptorów, których zmienność strukturalna wyjaśnia obserwowane różnice w odpowiedzi terapeutycznej na działanie leków przeciwalergicznych.

Histamina

Histamina (2-[4-imidazolo]etylamina) jako aminokwas działający wielonarządowo, biorący udział

Alergoprofil 2012, Vol. 8, Nr 3, 16-19
Pracę otrzymano: 2012-07-03
Zaakceptowano do druku: 2012-08-06

"Copyright by Medical Education"
© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/alergoprofil: 17.07.2025; 06:46,26

w patologii większości chorób alergicznych jest przedmiotem zainteresowania naukowców od ponad 100 lat, a antagoniści receptorów histaminowych są w użyciu klinicznym od ponad ćwierć wieku [3]. Histamina powstaje przy udziale dekarboksylazy L-histydynowej i działa jako agonista czterech typów receptorów (do tej pory sklonowanych). Poprzez receptor H_1 histamina wywołuje świąd, ból, skurcz mięśni gładkich oraz zmniejszenie kurczliwości serca. Pobudzenie receptora H_2 reguluje wydzielanie kwasu żołądkowego. Zarówno receptor H_1, jak i H_2 biorą udział w procesie odpowiedzi immunologicznej. Receptor H_3, zlokalizowany w komórkach układu nerwowego, odpowiada za hamowanie zwrotne produkcji i wydzielania histaminy. Receptor H_4 bierze udział w procesie chemotaksji i odpowiedzi immunologicznej [4].

Odkryto polimorfizmy zarówno enzymów biorących udział w syntezie, jak i enzymów uczestniczących w degradacji histaminy oraz polimorfizmy receptorów histaminowych, przy czym w odniesieniu do tych ostatnich nie powiązano do tej pory konkretnych mutacji z zapadalnością na choroby alergiczne (ryc. 1). Zidentyfikowano ponad 50 jednonukleotydowych polimorfizmów genu kodującego dekarboksylazę histydynową (HDC), w tym trzy powodujące substytucję aminokwasów – mutacje niesynonimiczne (Met31Thr, Asp644Glu, Leu553Phe) [5]. Poza jednonukleotydowymi polimorfizmami HDC rozpoznano różnice w mechanizmach regulatorowych genu dekarboksylazy histydynowej. Zaobserwowano, że produkt onkogenu *BCR/ABL* w przewlekłej białaczce szpikowej zwiększa ekspresję HDC i produkcję histaminy w komórkach białaczkowych. Tym samym niektórzy agoniści receptorów histaminowych (loratadyna, terfenadyna) zmniejszają aktywność tych komórek [6].

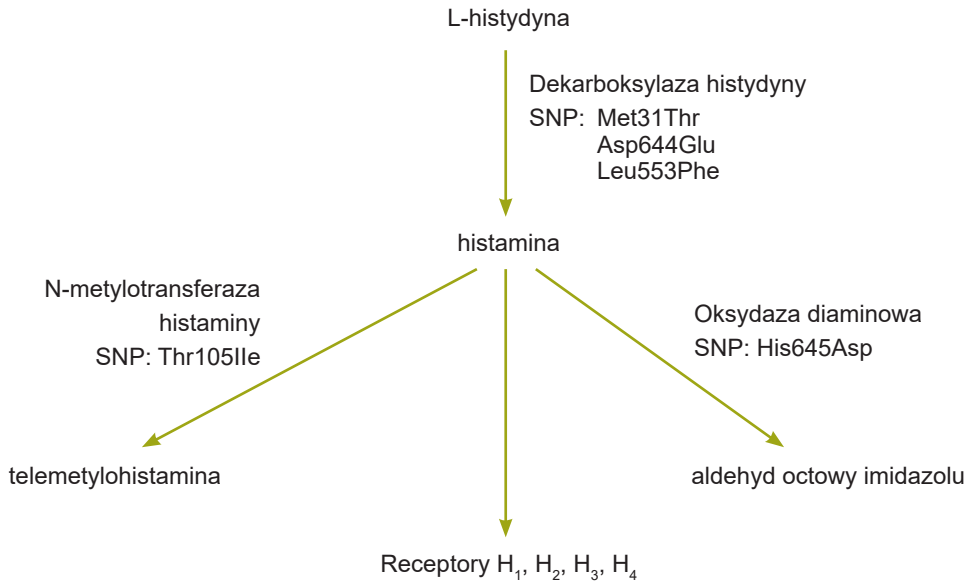
Zidentyfikowano pięć jednonukleotydowych polimorfizmów (mutacje niesynonimiczne) genu kodującego oksydazę diaminową (DAO), enzymu katalizującego degradację histaminy, różniących się częstością występowania w populacji ludzkiej [7]. Jedna z najczęściej badanych mutacji – His645Asp wpływa na kinetykę DAO, zwiększając powinowactwo enzymu do substratu. Jej występowanie powiązano ze zwiększonym ryzykiem zachorowalności na astmę i alergiczny nieżyt nosa. Nosiciele allelu 645Asp są predestynowani do choroby pomimo prawidłowego stężenia IgE [8].

Również w obrębie genu kodującego N-metylotransferazę histaminy, enzym odpowiedzialny za degradację histaminy w mózgu, opisano mutację Thr105Ile, powodującą zamianę w pozycji 105 treoniny na izoleucynę. Prowadzi ona do zmniejszenia aktywności enzymu, najprawdopodobniej na skutek zmian konformacyjnych białka [9]. W jednym z badań wieloośrodkowych wykazano związek między wystąpieniem powyższej mutacji a zachorowaniem na astmę [10].

Receptor β_2-adrenergiczny

Agoniści receptora β_2-adrenergicznego należą do najważniejszych stosowanych leków przeciwastmatycznych. Dlatego też receptor ten był jednym

Rycina 1. *Szlak metabolizmu histaminy.*



SNP – *single nucleotide polimorphism* (jednonukleotydowy polimorfizm)
Receptory $H_{1, 2, 3, 4}$ – receptory histaminowe.

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from
https://www.journalsmededu.pl/index.php/alergoprofil: 17.07.2025; 06:46,26

z pierwszych sklonowanych, a częstość występowania jego mutacji jest przedmiotem badań od kilkunastu lat. Dotychczas zidentyfikowano trzynaście mutacji, które wpływają na skuteczność leczenia przeciwastmatycznego, z czego najbardziej rozpowszechnione są dwie [11]. Nosiciele mutacji jednonukleotydowej, która w pozycji 16 białka wprowadza glicynę w miejsce argininy (Arg16Gly), są 6-krotnie bardziej narażeni na nocne objawy astmy takie jak duszność i męczący kaszel oraz mają gorszą natężoną objętość wydechową pierwszosekundową (FEV_1) po terapii formoterolem [12]. Co więcej, dzieci będące homozygotami Arg16 5,3-krotnie lepiej odpowiadają na leczenie salbutamolem niż nosiciele allelu Gly16 [13]. Również mutacja w pozycji 27 białka, wprowadzająca glutaminian w miejsce glutaminy wpływa na gorszą odpowiedź pacjenta na terapię lekami β-adrenergicznymi [14]. Należy zaznaczyć, że opisane powyżej obserwacje nie zostały potwierdzone we wszystkich badaniach. Wyniki doświadczeń często wzajemnie się wykluczają, co jednoznacznie wskazuje na złożoność odpowiedzi terapeutycznej na leczenie β-mimetykami oraz potrzebę dalszej analizy.

Leukotrieny

Kolejną grupą leków, dla których indywidualną odpowiedź terapeutyczną uzasadnia się różnorodnością genetyczną, są antagoniści receptora leukotrienowego. Leczenie preparatami takimi jak zafirlukast, pranlukast i montelukast prowadzi do różnej odpowiedzi terapeutycznej, czego podłoża upatruje się m.in w różnicach strukturalnych receptorów leukotrienowych. Jak dotąd sekwencjonowanie genów kodujących receptory Cys-leukotrienowe nie przełożyło się na wyniki uzyskane w praktyce klinicznej, jednak intuicja podpowiada, że modyfikacja receptorów wpływająca na selektywność i siłę wiązania ligandów może być źródłem różnorodności odpowiedzi terapeutycznej pacjentów. Dalsze badania trwają nad wyjaśnieniem obserwowanych skutków terapeutycznych [15]. Uwagę badaczy skupia również polimorfizm 5-lipooksygenazy (5-LO), enzymu katalizującego powstanie leukotrienów z kwasu arachidonowego. W jednym z badań klinicznych, którego przedmiotem był nowy inhibitor 5-LO (ABT 761), wśród pacjentów ze średnio zaawansowaną astmą wykazano, że nosiciele zmodyfikowanego regionu promotorowego genu 5-LO (5-LOX) gorzej odpowiadali na leczenie inhibitorem 5-LO [16].

Cytochrom P450

Układ cytochromu P450 w wątrobie jako główny układ enzymatyczny w metabolizowaniu leków jest przedmiotem intensywnych badań, gdyż od jego aktywności zależy m.in. wystąpienie skutków ubocznych działania leków lub w przypadku proleków ich aktywność podstawowa. Przykładowo, montelukast podlega oksydacji i 21-hydroksylacji przez izoformę CYP3A4 oraz metylohydroksylacji przez izoformę CYP2C9. Salmeterol oraz budezonid są również utleniane przez izoformę CYP3A. Tymczasem izoforma CYP1A2 jest głównym enzymem odpowiedzialnym za metabolizowanie teofiliny [17]. Tym samym polimorfizm układu enzymatycznego P450 jest kluczowy dla znalezienia odpowiedzi na pytanie o przewidywaną skuteczność i bezpieczeństwo działania produktów leczniczych. I tak np. rozpoznano ponad pięć polimorfizmów genu kodującego CYP450, jednak nie powiązano tego z obserwacjami klinicznymi. Co najmniej pięć wariantów genetycznych wykryto w obrębie genu kodującego CYP2C9. Każdy z nich wpływa na aktywność enzymatyczną cytochromu za pośrednictwem modyfikacji powinowactwa kompleksu enzym–substrat [18].

Podsumowanie

Przedstawione powyżej przykłady naświetlają złożoność aplikacji farmakogenomiki w praktyce klinicznej. Bez wątpienia alergia jako choroba wielogenowa, w której produkt jednego genu wpływa na aktywność pozostałych układów enzymatycznych, nie pozwala w prosty sposób uzyskać precyzyjnych wyników dających konkretne odpowiedzi. Należy pamiętać, że w przypadku badań genetycznych uzyskane obserwacje muszą zostać potwierdzone w odpowiednio dużej grupie badawczej, w celu uzyskania istotnych statystycznie wyników analizy genetycznej.

Piśmiennictwo:

1. *Szefler S.J., Martin R.J., King T.S., Boushey H.A., Cherniack R.M., Chinchilli V.M., Craig T.J., Dolovich M., Drazen J.M., Fagan J.K. et al.: Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 2002, 109: 410-418.*
2. *Lazarus S.C., Lee T., Kemp J.P., Wenzel S., Dube L.M., Ochs R.F., Carpentier P.J.: Safety and clinical efficacy of zileuton in patients with chronic asthma. Am. J. Manag. Care 1998, 4: 841-848.*
3. *Lampiasi N., Azzolina A., Montalto G., Cervello M.: Histamine and spontaneously released mast cell granules affect the cell growth of human hepatocellular carcinoma cells. Exp. Mol. Med. 2007, 39: 284-294.*
4. *Thurmond R.L., Gelfand E.W., Dunford P.J.: The role of histamine H1 and H4 receptors in allergic inflammation: the*

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/alergoprofil: 17.07.2025; 06:46,26

search for new antihistamines. Nat. Rev. Drug. Discov. 2008, 7: 41-53.

5. *Guidelines for reffering to the HapMap populations in publications and presentations [online: www.hapmap.org].*
6. *Aichberger K.J., Mayerhofer M., Vales A. et al.: The CML--related oncoprotein BCR/ABL induces expression of histidine decarboxylase (HDC) and the synthesis of histamine in leukemic cells. Blood 2006, 108: 3538-3547.*
7. *Ayuso P., Garcia-Martin E., Martinez C., Agundez J.A.: Genetic variability of human diamine oxidase: occurrence of three nonsynonymous polymorphisms and study of their effect on serum enzyme activity. Pharmacogenet. Genomics 2007, 17: 687-693.*
8. *Garcia-Martin E., Garcia-Menaya J., Sanchez B. et al.: Polymorphisms of histamine-metabolizing enzymes and clinical manifestations of asthma and allergic rhinitis. Clin. Exp. Allergy 2007, 37: 1175-1182.*
9. *Preuss C.V., Wood T.C., Szumlanski C.L. et al.: Human histamine N-methyltransferase pharmacogenetics: common genetic polymorphisms that alter activity. Mol. Pharmacol. 1998, 53: 708-717.*
10. *Yan L., Galinsky R.E., Bernstein J.A., Liggett S.B., Weinshilboum R.M.: Histamine N-methyltransferase pharmacogenetics: association of common functional polymorphism with asthma. Pharmacogenetics 2000, 10: 261-266.*
11. *Fenech A., Hall I.P.: Pharmacogenetics of asthma. Br. J. Clin. Pharmacol. 2002, 53: 3-15.*
12. *Aziz I., Hall I.P., McFarlane L.C., Lipworth B.J.: B2-adrenoreceptor regulation and bronchodilator sensivity after regular treatment with formoterol in subjects with stable asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 1998, 101: 337-341.*
13. *Martinez F.D., Graves P.E., Baldini M., Solomon S., Erickson R.: Association between genetic polymorphisms of the B2-adrenoreceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing. J. Clin. Invest. 1997, 100: 3184-3188.*
14. *Hall I.P.: Pharmacogenetics of Asthma. Chest 2006, 130: 1873-1878.*
15. *Dolen W.K.: Pharmacogenetics in clinical allergy. Allergy Clin. Immunol. Int. J. World Allergy Org. 2004, 16: 231-236.*
16. *Fowler S.J., Hall I.P., Wilson A.M. et al.: 5-Lipoxygenase polymorphism and in vivo response to leukotriene receptor antagonist. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2002, 58: 187-190.*
17. *Meyers D.A.: Genetics of asthma and allergy: what have we learned? J. Allergy Clin. Immunol. 2010, 126(3): 439-446.*
18. *Thong B.Y.H., Tan T.C.: Epidemiology and risk factors for drug allergy. Br. J. Clin. Pharmacol. 2011, 71(5): 684-700.*

Adres do korespondencji:
mgr Łukasz Pera, dr n. farm. Sławomir Białek
Zakład Laboratoryjnej Diagnostyki Medycznej Katedry Biochemii i Chemii Klinicznej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
02-097 Warszawa, ul. Banacha 1
tel./fax: (22) 572-07-35

For non-commercial use only

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/alergoprofil: 17.07.2025; 06:46,26