

ΠΡΑΚΤΙΚΑ ΤΗΣ ΑΚΑΔΗΜΙΑΣ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΤΗΣ 21^{ΗΣ} ΜΑΪΟΥ 2002

ΠΡΟΕΔΡΙΑ ΜΗΤΡΟΠΟΛΙΤΟΥ ΠΕΡΓΑΜΟΥ ΙΩΑΝΝΟΥ (ΖΗΖΙΟΥΔΑ)

ΦΑΡΜΑΚΟΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ

ΟΜΙΛΙΑ ΤΟΥ ΑΝΤΕΠΙΣΤΕΛΛΟΝΤΟΣ ΜΕΛΟΥΣ ΤΗΣ ΑΚΑΔΗΜΙΑΣ κ. ΧΑΡΙΣΙΟΥ ΜΠΟΥΝΤΟΥΔΑ

Κύριε πρώην Πρωθυπουργέ,
Κύριε Πρόεδρε τῆς Ἀκαδημίας Ἀθηνῶν,
Κύριε Γενικὲ Γραμματέα,
Κυρίες καὶ Κύριοι Ἀκαδημαϊκοί,
Κύριοι συνάδελφοι,
Κυρίες καὶ κύριοι,
Ἀγαπητοὶ φίλοι

Εἶναι ιδιαίτερη τιμὴ γιὰ μένα πού μοῦ δίδεται ἡ εὐκαιρία νὰ ἀναπτύξω σήμερα στὴν Ἀκαδημία Ἀθηνῶν τὸ θέμα «Ἡ Συμβολὴ τῆς Φαρμακογενετικῆς στὴν Ἀντιμετώπιση τῶν Καρδιοαγγειακῶν Παθήσεων». Ἡ Φαρμακογενετικὴ ἀποτελεῖ ἓνα νέο ἀλλὰ ταχύτατα ἀναπτυσσόμενο κλάδο τῶν Ἱατροβιολογικῶν Ἐπιστημῶν.

Εἶναι γνωστό, ὅτι ἡ δράση ἑνὸς φαρμάκου μπορεῖ νὰ διαφέρει σημαντικά ἀπὸ ἄτομο σὲ ἄτομο. Παράγοντες πού μεταβάλλουν τὴ δράση αὐτοῦ εἶναι ἡ ἡλικία, τὸ εἶδος καὶ ἡ σοβαρότητα τῆς ὑποκείμενης νόσου, ἡ συνύπαρξη ἄλλων νοσημάτων, ἡ χορήγηση ἄλλων φαρμάκων, κ.ἄ. Σὲ ὀρισμένες ὅμως περιπτώσεις, ἡ δράση ἑνὸς φαρμάκου εἶναι διαφορετικὴ ἀκόμη καὶ σὲ ἀνθρώπους μὲ φαινομενικὰ παρόμοια χαρακτηριστικά. Ἡ διαφορὰ αὐτὴ στὴ δράση, σὲ ἓνα μεγάλο ποσοστό, ὀφείλεται σὲ γονιδιακὲς διαφορὲς πού ὑπάρχουν μεταξὺ τῶν ἀτόμων. Φαρμακογενετικὴ εἶναι ἡ ἐπιστῆμη πού μελετᾷ τὴ δράση τῶν φαρμάκων σὲ σχέση μὲ τὸ γενετικὸ ὑπόστρωμα κάθε ἀτόμου.

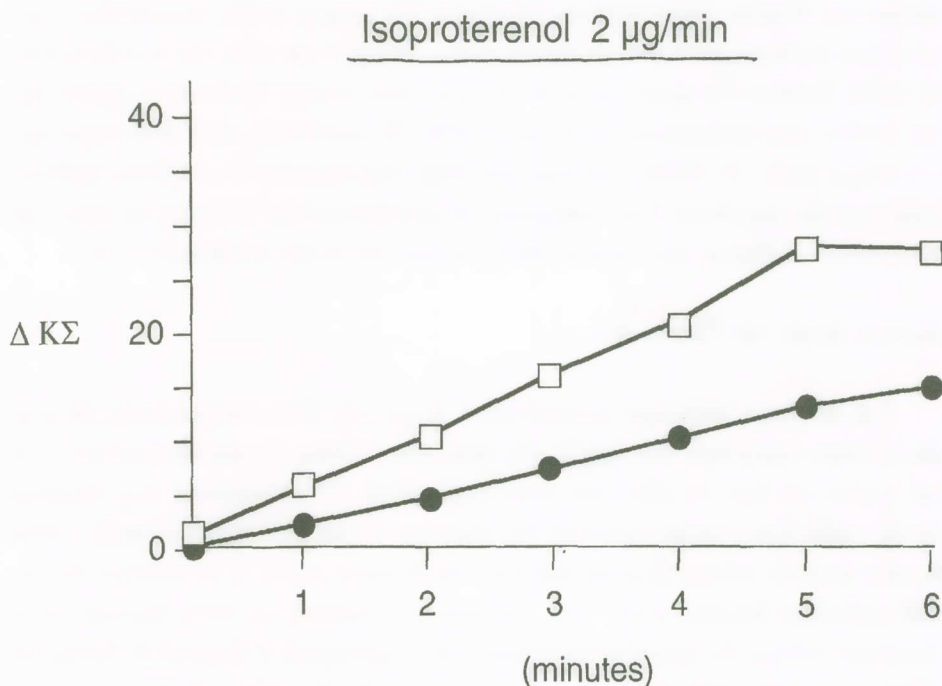
Τὸ δικό μου ἐνδιαφέρον γιὰ τὴ φαρμακογενετικὴ ἄρχισε στὸ τέλος τῆς δεκαετίας τοῦ 1960, ὅταν ἤμουν εἰδικευόμενος στὴν κλινικὴ τοῦ ἀειμνήστου Καθηγητῆ

Δ. Ί. Βαλτῆ. Τότε εἶχε εἰσαχθεῖ στήν κλινική πράξη ἡ προπρανολόλη. Εἴχαμε παρατηρήσει ὅτι σέ ὀρισμένους ἀσθενεῖς χορήγηση πολὺ μικρῆς ποσότητας τοῦ φαρμάκου, π.χ. 10 mg, προκαλοῦσε μεγάλη βραδυκαρδία ἐνῶ, ἀντίθετα, ἡ ἴδια ἢ μεγαλύτερη δόση αὐτοῦ σέ ἄλλους ἀσθενεῖς, εἶχε πολὺ μικρότερη ἐπίδραση στήν καρδιακή συχνότητα. Στήν ἐνδιαφέρουσα αὐτή παρατήρηση, τὴν ἐποχὴ ἐκείνη δὲν ἦταν δυνατὸν νὰ δοθεῖ ἀκριβῆς ἐξήγηση. Αὐτὸ τὸ φαινόμενο εἶχε ἀποδοθεῖ μερικῶς στὴ διαφορετικὴ ὑποκείμενη νόσο, στήν ἡλικία, στὴ συγχορήγηση ἄλλων φαρμάκων, στὴ διαφορετικὴ ἀπορρόφηση αὐτῶν κ.ἄ.

Γιὰ νὰ ἀποφύγουμε τὴν πιθανὴ ἐπίδραση παραγόντων, πού πιθανόν, συμβάλλουν στὴ διαφορετικὴ δράση τῆς προπρανολόλης, στὶς ἀρχές τῆς δεκαετίας τοῦ 1970 εἴχαμε ἀρχίσει στὸ Πολιτειακὸ Πανεπιστήμιο τοῦ Ohio συστηματικὴ μελέτη τῆς φαρμακοκινητικῆς καὶ τῆς φαρμακοδυναμικῆς τῆς προπρανολόλης σέ νεαρὰ ὑγιῆ ἄτομα. Εἴχαμε παρατηρήσει ὅτι τὰ ἐπίπεδά της στὸ πλάσμα διαφέρανε σημαντικὰ ἀπὸ ἄτομο σέ ἄτομο μετὰ τὴν ἀπὸ τοῦ στόματος χορήγηση τῆς ἴδιας δόσης τοῦ φαρμάκου. Ἡ διαφορὰ αὐτὴ δὲν μπορούσε νὰ ἀποδοθεῖ σέ κακὴ ἀπορρόφηση αὐτοῦ, γιατί ὅλα τὰ ὑπὸ μελέτη ἄτομα ἦταν φυσιολογικοὶ ἐθελοντές χωρὶς διαταραχὲς τῆς ἀπορρόφησης. Μετὰ ἀπὸ αὐτὲς τὶς παρατηρήσεις εἴχαμε καταλήξει στὸ συμπέρασμα, ὅτι ἡ διαφορὰ στὰ ἐπίπεδα τῆς προπρανολόλης στὸ πλάσμα ἦταν ἀποτέλεσμα διαφορετικοῦ μεταβολισμοῦ, καὶ ὀφείλεται σέ γενετικούς παράγοντες (1).

Ἐπίσης ἦταν ἐμφανές, ὅτι ἡ ἴδια συγκέντρωση προπρανολόλης στὸ πλάσμα εἶχε διαφορετικὴ ἀρνητικὴ χρονοτρόπο (καρδιακὴ συχνότητα) καὶ ἰνοτρόπο (συσταλτικότητα τοῦ μυοκαρδίου) δράση ἀπὸ ἄτομο σέ ἄτομο. Σέ ὀρισμένες μάλιστα περιπτώσεις ἡ ἐπίδραση στήν καρδιακὴ συχνότητα ἢ καὶ στήν συσταλτικότητα τοῦ μυοκαρδίου ἦταν πολὺ μεγαλύτερη σέ σχέση μὲ τὴ δράση της σέ ἄλλα ἄτομα. Εἴχαμε ὑποθέσει ὅτι ἡ διαφορετικὴ αὐτὴ δράση ὀφείλεται σέ διαφορετικὴ εὐαισθησία τῶν β-ἀδρενεργικῶν ὑποδοχέων ἢ καὶ στὴ δράση τῶν προϊόντων μεταβολισμοῦ τῆς προπρανολόλης. Γιὰ νὰ ἀποκλείσουμε, εἰδικώτερα, τὴ δράση προϊόντων τοῦ μεταβολισμοῦ αὐτῆς κάναμε τὶς ἴδιες μελέτες μὲ ἐνδοφλέβιο χορήγηση τοῦ φαρμάκου. Σέ αὐτὴ τὴν περίπτωση ἡ δράση του εἶναι ἄμεση πρὶν ἀκόμα γίνεῖ ὁ μεταβολισμὸς αὐτοῦ. Παρατηρήθηκε πάλι τὸ ἴδιο φαινόμενο: ὅτι δηλαδή ἡ ἴδια δόση προπρανολόλης δὲν εἶχε τὴν ἴδια δράση σέ ὅλους τοὺς ἐθελοντές (2, 3). Καταλήξαμε, ἐπομένως, σχεδὸν μὲ βεβαιότητα στὸ συμπέρασμα, ὅτι ἡ διαφορετικὴ αὐτὴ δράση τοῦ φαρμάκου ὀφείλεται στήν εὐαισθησία τῶν β-ἀδρενεργικῶν ὑποδοχέων, ἢ ὅποια δὲν εἶναι ἡ ἴδια σέ ὅλους τοὺς ἀνθρώπους. Ἄν ἡ ὑπόθεση αὐτὴ ἦταν σωστὴ, ὅτι δηλαδή ἡ εὐαισθησία τῶν β-ἀδρενεργικῶν ὑποδοχέων εἶναι διαφορετικὴ σέ φάρμακα πού τοὺς ἀποκλείουν, τότε καὶ ἡ εὐαισθησία τους πρέπει νὰ εἶναι διαφορετικὴ σέ φάρμακα πού τοὺς διεγείρουν.

Γιά νά ἐπιβεβαιώσουμε αὐτήν τήν ὑπόθεση χορηγήσαμε τήν αὐτή ποσότητα ἰσοπροτερενόλης σέ φυσιολογικά ἄτομα-ἐθελοντές καί μελετήσαμε τήν ἐπίδρασή της στήν καρδιακή συχνότητα. Τò σχῆμα 1 δείχνει τή μεταβολή τῆς καρδιακῆς συχνότητας κατά τή χορήγηση ἰσοπροτερενόλης σέ δύο φυσιολογικούς ἐθελοντές. Εἶναι φανερό ὅτι ἡ αὔξηση τῆς καρδιακῆς συχνότητας στά δύο αὐτά ἄτομα εἶναι τελείως διαφορετική. Κατά συνέπεια, ἡ ὑπόθεση, ὅτι ἡ εὐαισθησία τῶν β-ἄδρενεργικῶν ὑποδοχέων δέν εἶναι ἡ αὐτή σέ ὅλους τοὺς ἀνθρώπους εἶχε ἐπιβεβαιωθεῖ. Σήμερα ἔχουν καθορισθεῖ μέ ἀκρίβεια οἱ μοριακοί-γενετικοί μηχανισμοὶ αὐτοῦ τοῦ φαινομένου. Ἐπί πλέον ἔχουν καθορισθεῖ γενετικοὶ παράγοντες πού ρυθμίζουν τή δράση πολλῶν ἄλλων φαρμάκων κι ὄχι μόνον αὐτῶν πού ἔχουν σχέση μέ τοὺς β-ἄδρενεργικούς ὑποδοχείς. Στήν παρούσα ὁμιλία θά ἀναπτυχθοῦν οἱ βασικὲς ἀρχές τῆς Φαρμακογενετικῆς καί μερικὲς ἀπὸ τίς ἐφαρμογές της στήν Καρδιολογία.



Σχῆμα 1. Μεταβολή τῆς καρδιακῆς συχνότητας (ΔΚΣ) σέ δύο φυσιολογικά ἄτομα κατά τή χορήγηση ἰσοπροτερενόλης. Ἡ διαφορά στήν ἀπάντηση εἶναι ἐμφανής.

Ίστορική ανασκόπηση

Ἡ ἔννοια τῆς φαρμακογενετικῆς δὲν εἶναι νέα. Διαφορετικὴ ἀνταπόκριση στὴ χορήγηση φαρμάκων ἢ ἄλλων οὐσιῶν ἔχουν ἤδη περιγραφεῖ ἀπὸ τὴν ἀρχαιότητα. Ὁ Πυθαγόρας π.χ. συνιστοῦσε τὴν ἀποφυγὴ βρώσης κουκιῶν ἐπειδὴ τὰ θεωροῦσε ἐπικίνδυνα «...ἐν τῶν περὶ τῶν Πυθαγορείων παραγγέλλειν αὐτὸν ἀπέχεσθαι τῶν κυάμων ἦτοι ὅτι Ἐίδου πύλαις εἰσὶν ὅμοιοι». Ἡ παραίνεση αὐτὴ εἶχε ὡς σκοπὸ τὴν πρόληψη τῆς συχνὰ θανατηφόρου αἰμολυτικῆς ἀναιμίας, ποὺ παρατηρεῖται μετὰ τὴ βρώση κουκιῶν σὲ ἄτομα μὲ ἔλλειψη τοῦ ἐνζύμου δευδρογενάση τῆς θ-φωσφορικῆς γλυκόζης (G-6PD).

Τὸ 1890, διαπιστώθηκε ὅτι πολλὰ φάρμακα καὶ οὐσίες μεταβολίζονται μετὰ τὴ χορήγησή τους σὲ ἀνθρώπους. Τὸ 1914, οἱ Garrod καὶ Bateson ἀπὸ τὴ Μ. Βρετανία καὶ ὁ Guenotin ἀπὸ τὴ Γαλλία διατύπωσαν τὴν ἀποψη ὅτι οἱ βιομετασχηματισμοὶ τῶν φαρμάκων καὶ ἄλλων ἐξωγενῶν οὐσιῶν ἐπηρεάζονται ἀπὸ γενετικούς παράγοντες. Ὁ Murchall παρατήρησε ὅτι ἄτομα τῆς μαύρης φυλῆς εἶναι πιὸ ἀνθεκτικὰ ἀπὸ αὐτὰ τῆς λευκῆς, ὅταν ἐκτίθενται σὲ χημικὰ ἀέρια. Ἐπίσης στὸν πόλεμο τῆς Κορέας παρατηρήθηκε ὅτι ἄτομα τῆς μαύρης φυλῆς παρουσίαζαν πολὺ πιὸ συχνὰ αἰμόλυση μετὰ ἀπὸ χορήγηση κινίνης σὲ σχέση μὲ αὐτὰ τῆς λευκῆς φυλῆς. Τὸ 1958, βρέθηκε ὅτι αἰμόλυση μετὰ ἀπὸ χορήγηση κινίνης ὀφείλεται σὲ μετάλλαξη τοῦ γονιδίου ποὺ κωδικοποιεῖ τὸ ἐνζύμο G-6PD. Ἡ μετάλλαξη αὐτὴ εἶναι συχνότερη στὴ μαύρη φυλὴ. Τὸ 1968, οἱ Vessel καὶ Page παρατήρησαν ὅτι ὁ χρόνος ἡμίσειας ζωῆς πολλῶν φαρμάκων ἦταν παρόμοιος σὲ μονοζυγωτικούς διδύμους σὲ σχέση μὲ διζυγωτικούς διδύμους, μὴ διδύμους ἀδελφούς καὶ τὸν γενικὸ πληθυσμὸ (4, 5).

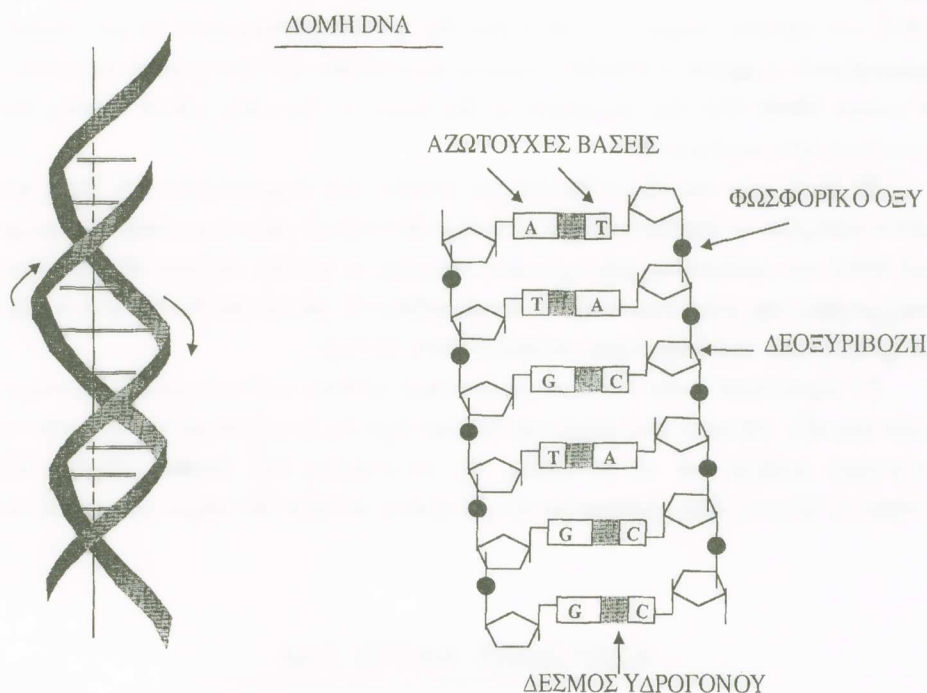
Βασικὲς ἀρχὲς τῆς Γενετικῆς

Γιὰ νὰ γίνουν καλύτερα ἀντιληπτές οἱ ἀρχὲς τῆς Φαρμακογενετικῆς, θὰ γίνεи μία σύντομη περιγραφή τῶν ἀρχῶν τῆς γενετικῆς. Ὅπως ἡ φαρμακογενετικὴ, ἔτσι καὶ ἡ γενετικὴ ἔχει τὶς ρίζες της στὴν ἀρχαιότητα. Ὁ Ἰπποκράτης π.χ. ἀναφέρει ὅτι τὰ παιδιά ἔχουν χαρακτηριστικὰ ποὺ προέρχονται καὶ ἀπὸ τοὺς δύο γονεῖς. Ἔτσι δὲ «οὐκ ἀνυστὸν πάντα τῇ μητρὶ εἰκέναι, τῷ δὲ πατρὶ μηδὲν, ἢ τὸ ἐναντίον τούτου, οὐδὲ μηδετέρῳ εἰκέναι μηδὲν ἀλλ' ἀμφοτέροισιν ἀνάγκη τις ἐστὶν εἰκέναι τινί». Ἀναφέρει, ἐπίσης, ὅτι ὀρισμένα νοσήματα εἶναι κληρονομικὰ «Ἄρχεται δὲ ὡσπερ καὶ τᾶλλα νοσήματα κατὰ γένος. Τί κωλύει ὅτω πατὴρ καὶ μήτηρ εἶχετο, τούτω τῷ νοσήματι καὶ τῶν ἐκγόνων ἔχεσθαι τινά;»

Ὁ Mendel περιέγραψε, πρῶτος, τὸ 1866, τοὺς νόμους τῆς κληρονομικότητος.

Ἡ σύγχρονη ὅμως γενετική ἄρχισε τὸ 1953, ὅταν οἱ James Watson καὶ Francis Crick περιέγραψαν τὴν τρισδιάστατη δομὴ καὶ σύνθεση τοῦ DNA (6).

Τὸ DNA ἀποτελεῖται ἀπὸ δύο ἑλικες πὺ περιστρέφονται δεξιόστροφα κατὰ τὸν ἴδιο ἐπιμήκη ἄξονα, ἔχουν ὅμως ἀντίθετη φορά. Κάθε ἑλικά ἀποτελεῖται ἀπὸ σάκχα-ρα πὺ συνδέονται μεταξύ τους μὲ φωσφορικό ὄξύ. Οἱ δύο ἑλικες συνδέονται μεταξύ τους μὲ ἄζωτοῦχες βάσεις οἱ ὁποῖες εἶναι κάθετες πρὸς τὸν ἐπιμήκη ἄξονα τοῦ DNA. Ἡ δομὴ αὐτὴ μοιάζει μὲ ἀνεμόσκαλα πὺ ἔχει περιστραφεῖ κατὰ τὸν ἐπιμήκη τῆς ἄξονα (Σχῆμα 2). Ἡ βάση ἀπὸ τὴ μία ἑλικά συνδέεται μὲ τὴ βάση τῆς ἄλλης ἑλικας



Σχῆμα 2. Δομὴ τοῦ δεσοξυριβονουκλεϊνικοῦ ὄξεος (DNA). Ἄριστερά: Σχηματικὴ παράσταση τῶν δύο ἑλικῶν τοῦ DNA πὺ περιστρέφονται δεξιόστροφα κατὰ τὸν ἴδιο ἐπιμήκη ἄξονα μὲ ἀντίθετη φορά (βέλη). Οἱ ἄζωτοῦχες βάσεις μὲ τοὺς δεσμοὺς ὑδρογόνου παρουσιάζονται σχηματικὰ μὲ γραμμὲς κάθετες πρὸς τὸν ἐπιμήκη ἄξονα. Ἡ δομὴ αὐτὴ μοιάζει μὲ ἀνεμόσκαλα, ἡ ὁποία ἔχει περιστραφεῖ κατὰ τὸν ἐπιμήκη ἄξονά τῆς. Δεξιά: Φαίνεται ἡ χημικὴ σύνθεση τοῦ DNA. Ὁ σκελετὸς τῶν δύο ἑλικῶν ἀποτελεῖται ἀπὸ σάκχαρα (δεοξυριβόζη) πὺ ἐναλλάσσονται μὲ φωσφορικό ὄξύ, ἐνῶ, τὰ σάκχα-ρα συνδέονται μεταξύ τους μὲ φωσφοδιεστερικούς δεσμούς. Σὲ κάθε σάκχαρο συνδέεται μία ἄζω-τοῦχος βάση, τὸ ἐπίπεδο τῆς ὁποίας εἶναι κάθετο πρὸς τὸν ἐπιμήκη ἄξονα τοῦ μορίου τοῦ DNA. Δε-σμοὶ ὑδρογόνου συνδέουν τις βάσεις τῆς μίας ἑλικας μὲ αὐτὲς τῆς ἀπέναντι ἑλικας καὶ τις δύο ἑλικες μεταξύ τους (A=ἀδενίνη, T=θυμίνη, G=γουανίνη, C=κυτοσίνη (βλέπε κείμενο γιὰ λεπτομέρειες).

μέ δεσμούς υδρογόνου. Μόνο δύο συγκεκριμένα ζεύγη βάσεων συνδέονται μεταξύ τους. Η άδενίνη συνδέεται πάντα με θυμίνη και η γουανίνη πάντα με κυτοσίνη. Όλα, επομένως, τὰ γονίδια τοῦ ὄργανισμοῦ καθορίζονται ἀπὸ τὸ συνδυασμὸ αὐτῶν τῶν τεσσάρων βάσεων, δηλαδή τῆς ἀδενίνης, τῆς θυμίνης, τῆς γουανίνης καὶ τῆς κυτοσίνης (Σχῆμα 3).

Ὁ καθορισμὸς τῆς δομῆς τοῦ DNA καὶ ἡ ἀναγνώριση ὅτι σὲ αὐτὸ ὑπάρχει τὸ γενετικὸ ὕλικό, ἀποτελεῖ ἀναμφισβήτητα τὸ μεγαλύτερο ἐπίτευγμα τῆς ἰατρο-βιολογικῆς ἔρευνας τοῦ 20οῦ αἰώνα. Οἱ Watson καὶ Crick ἐπισημαίνουν αὐτὴ τὴ σχέση στὸ κλασσικὸ τους ἄρθρο ποὺ δημοσιεύθηκε στὸ Nature τὸν Ἀπρίλιο τοῦ 1953. «It has not escape our notice that the specific pairing we have postulated, immediately suggests a possible copying mechanism for the genetic material... It seems likely that the sequence of the bases is the code which carries the genetical information» 6.

Ἡ σειρά τῶν τεσσάρων ἀζωτοῦχων βάσεων ποὺ συμμετέχουν στὴ δομὴ τοῦ DNA καθορίζει τὴ σύσταση (σειρὰ κι ἀριθμὸ ἀμινοξέων) μιᾶς πρωτεΐνης. Τὸ τμῆμα τοῦ DNA ποὺ κωδικοποιεῖ μιὰ πρωτεΐνη ἀποτελεῖ τὸ γονίδιο, τὸ ὁποῖο εἶναι ἡ βιολογικὴ μονάδα τῆς κληρονομικότητος, καταλαμβάνει δὲ πάντα τὴν ἴδια θέση σὲ ὁμόλογο χρωμόσωμα ποὺ ὀνομάζεται γονιδιακὴ θέση (locus).

Τὸ σύμπλεγμα τριῶν βάσεων, κατὰ γενικὸ κανόνα, κωδικοποιεῖ ἓνα συγκεκριμένο ἀμινοξύ. Ἀλλαγὴ στὴ σειρά τῶν βάσεων ἔχει ὡς ἀποτέλεσμα τὴν ἀλλαγὴ τοῦ γενετικοῦ κώδικα καὶ τὴ μεταβολὴ τῆς λειτουργίας τοῦ γονιδίου (Σχῆμα 3). Ὅπως ἡ ἀλλαγὴ ἑνὸς γράμματος σὲ μιὰ φράση ἀλλάζει τὸ νόημά της, κατὰ τὸν

ΑΖΩΤΟΥΧΕΣ ΒΑΣΕΙΣ DNA



Σχῆμα 3. Φαίνονται οἱ τέσσερις βάσεις ποὺ συμμετέχουν στὴ σύνθεση τοῦ DNA. Τὸ σύμπλεγμα τριῶν βάσεων κατὰ γενικὸ κανόνα κωδικοποιεῖ ἓνα ἀμινοξύ.

ἴδιο τρόπο καὶ ἡ ἀλλαγὴ μιᾶς βάσεως ἀλλάζει τὴ λειτουργία τοῦ γονιδίου. Ἐν, ἐπὶ παραδείγματι, ἀπὸ τὴ φράση «θέα τῆς Γῆς ἀπὸ τὸν Ἄρη» ἀφαιρεθεῖ ἓνα σίγμα, καὶ ὑπάρξει μεταφορὰ τῶν ἄλλων γραμμάτων ἡ φράση αὐτὴ γίνεται «θέα τηγ ἡσα ποτ ονα ρη».

Γονιδίωμα εἶναι τὸ σύνολο τῶν γονιδίων τοῦ ὄργανισμοῦ. Πιστεῖται ὅτι στὸν ἄνθρωπο ὑπάρχουν 35-40 χιλιάδες γονίδια περίπου. Τὰ γονίδια τοῦ ἀνθρώπου εἶναι, κατὰ τὸ μεγαλύτερο ποσοστὸ, παρόμοια. Μεταβολὴ στὴν ἀλληλουχία τῶν βάσεων σὲ ὀρισμένες περιπτώσεις ἔχει ὡς ἀποτέλεσμα τὴν ἀντικατάσταση ἀμινοξέων στὴν ἀντίστοιχη πρωτεΐνη ἢ ὁποῖα κωδικοποιεῖται ἀπὸ τὸ γονίδιο, καὶ ὁδηγεῖ στὴν παραγωγή μιᾶς δομικὰ καὶ λειτουργικὰ ἀλλοιωμένης πρωτεΐνης.

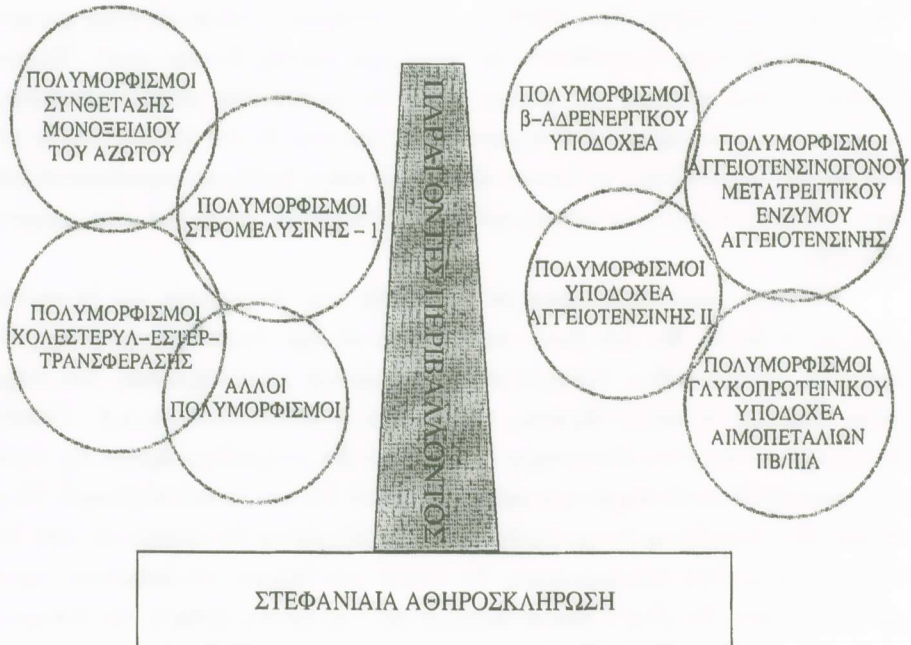
Γονιδιακὴ μετάλλαξη ὀνομάζεται μιὰ σταθερὴ καὶ μεταβιβάσιμη μεταβολὴ τῆς ἀλληλουχίας τῶν βάσεων σὲ ἓνα γονίδιο. Ἡ ὑπαρξὴ μετάλλαξης σὲ ἓνα μόνο γονίδιο μπορεῖ νὰ προκαλέσει ἓνα σοβαρὸ νόσημα καὶ νὰ ἐπηρεάσει σημαντικὰ τὴν ἐπιβίωση αὐτοῦ τοῦ ἀτόμου ὅπως π.χ. εἶναι τὸ σύνδρομο Marfan, ἡ κυστικὴ ἰνωση, ἡ μυϊκὴ δυστροφία κλπ. Ἀντικατάσταση τῆς κυτοσίνης μὲ γουανίνη στὴ θέση 716 τοῦ γονιδίου ποῦ βρίσκεται στὸ χρωμόσωμα 15 ἔχει ὡς ἀποτέλεσμα τὴν ἀντικατάσταση ἀργινίνης ἀπὸ προλίνη στὴ θέση 239 τοῦ μορίου τῆς φμπριλίνης. Ἡ παθολογικὴ αὐτὴ φμπριλίνη εἶναι ὑπεύθυνη γιὰ τὸ σύνδρομο Marfan μὲ κύρια χαρακτηριστικὰ μακρὰ ἄκρα, ἀραχνοδακτυλία, ἀνεύρυσμα ἀορτῆς, ἔκτοπο φακό. Ἐφόσον ἡ ἐπιβίωση στοὺς ἀσθενεῖς ποῦ φέρουν αὐτὲς τίς μεταλλάξεις εἶναι ἐλαττωμένη, ἡ συχνότητα αὐτῶν περιορίζεται σημαντικὰ μὲ τὴν πάροδο τοῦ χρόνου, ἐπειδὴ αὐτοὶ ποῦ φέρουν τὴ μετάλλαξη πεθαίνουν σὲ σχετικὰ νεαρὴ ἡλικία καὶ προοδευτικὰ ἐκλείπουν. Ἐτσι ἡ συχνότητα τῶν μεταλλάξεων στὸ γενικὸ πληθυσμὸ εἶναι μικρότερη ἀπὸ 1%.

Ἐπὶ αὐτὸν ὅμως περιπτώσεις μὲ διαταραχὲς στὴν ἀλληλουχία τῶν βάσεων ἐνὸς γονιδίου, οἱ ὁποῖες δὲν προκαλοῦν νόσημα ποῦ νὰ ἔχει σημαντικὴ ἐπίπτωση στὴν ἐπιβίωση, ἀλλὰ συνήθως σχετίζονται μὲ διαφορετικὰ χαρακτηριστικὰ τῶν ἀτόμων ὅπως εἶναι π.χ. οἱ ὁμάδες αἵματος, τὰ ἀντιγόνα ἰστυσομβατότητας κ.ἄ. Ἐπειδὴ οἱ διαταραχὲς αὐτὲς στὴν ἀλληλουχία τῶν βάσεων δὲν ἐπηρεάζουν ἄμεσα τὴν ἐπιβίωση, παρατηροῦνται σὲ συχνότητα μεγαλύτερη ἀπὸ 1% στὸ γενικὸ πληθυσμὸ. Τὸ φαινόμενο αὐτὸ ὀνομάζεται πολυμορφισμὸς (7). Ὑπολογίζεται ὅτι περίπου σὲ κάθε 1000 βάσεις ὑπάρχει ἓνας πολυμορφισμὸς. Τὸ σύνολο τῶν βάσεων στὸ ἀνθρώπινο γονιδίωμα ὑπολογίζεται ὅτι εἶναι 3 δισεκατομμύρια καὶ ὁ συνολικὸς ἀριθμὸς τῶν πολυμορφισμῶν στὸν ἄνθρωπο ὑπολογίζεται σὲ 3 ἑκατομμύρια.

Ἐν καὶ συνήθως ἓνας πολυμορφισμὸς μόνος του δὲν προκαλεῖ μιὰ σοβαρὴ νόσο, ἐντούτοις συνδυασμὸς πολυμορφισμῶν μαζί μὲ παράγοντες τοῦ περιβάλλοντος εἶναι

δυνατόν νά συμβάλουν στή δημιουργία ενός πολυπαραγοντικοῦ νοσήματος ὅπως εἶναι ἡ στεφανιαία νόσος, ὁ σακχαρώδης διαβήτης, ἡ ἀρτηριακή ὑπέρταση κ.ἄ. (Σχῆμα 4). Ἐπίσης πολυμορφισμοί μπορεῖ νά ἔχουν ἄμεση σχέση μέ τή δράση φαρμάκων. Ἡ κλινική, κατά συνέπεια, σημασία αὐτῶν εἶναι ἐξόχως σημαντική. Γιά παράδειγμα ἕνας πολυμορφισμός τοῦ γλυκοπρωτεϊνικοῦ ὑποδοχέα τῆς μεμβράνης τῶν αἰμοπεταλίων ὀφείλεται σέ ἀντικατάσταση τῆς κυτοσίνης ἀπό θυμίνη στή θέση 1565 τοῦ γονιδίου, τὸ ὁποῖο θρῖσκεται στό χρωμόσωμα 17. Ὁ πολυμορφισμός αὐτός ἔχει ὡς ἀποτέλεσμα τήν ἀντικατάσταση στοῦ μόριου τοῦ ὑποδοχέα τῆς λευκίνης ἀπό προλίνη. Ἡ συγκολλητικότητα τῶν αἰμοπεταλίων πού φέρουν τοὺς ὑποδοχοεῖς μέ τή μεταλλάξη εἶναι πολὺ μεγαλύτερη σέ σχέση μέ ἄτομα πού δέν τή φέρουν. Ἐπί πλέον, ἡ

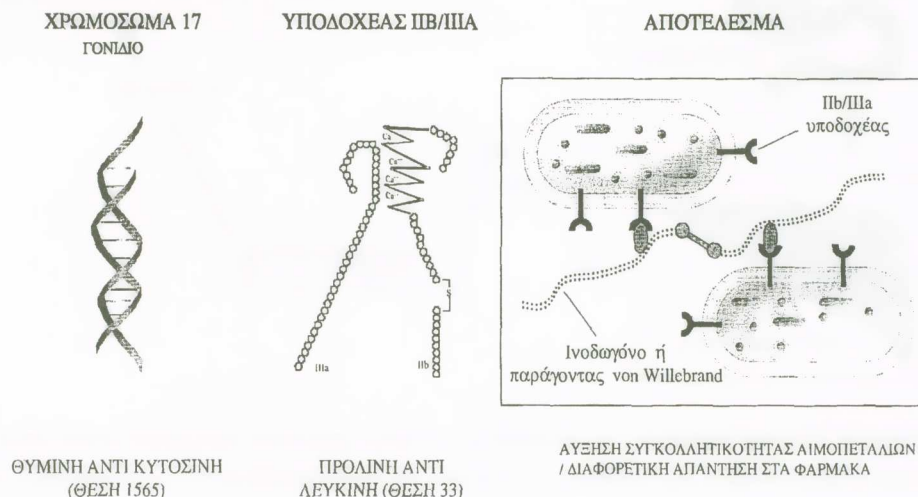
ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗΣ



Σχῆμα 4. Συνδυασμοί διαφόρων πολυμορφισμῶν μαζί μέ παράγοντες τοῦ περιβάλλοντος συμβάλλουν στή δημιουργία καί τήν ἐξέλιξη τῆς στεφανιαίας ἀθηροσκλήρωσης.

δράση φαρμάκων στη συγκολλητικότητα τῶν αἰμοπεταλίων εἶναι ἀνάλογη τοῦ πολυμορφισμοῦ (Σχῆμα 5).

ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ GP IIb/IIIa ΥΠΟΔΟΧΕΑ



Σχῆμα 5. Πολυμορφισμοὶ τοῦ γλυκοπρωτεϊνικοῦ (GP) IIb/IIIa ὑποδοχέα τῶν αἰμοπεταλίων.

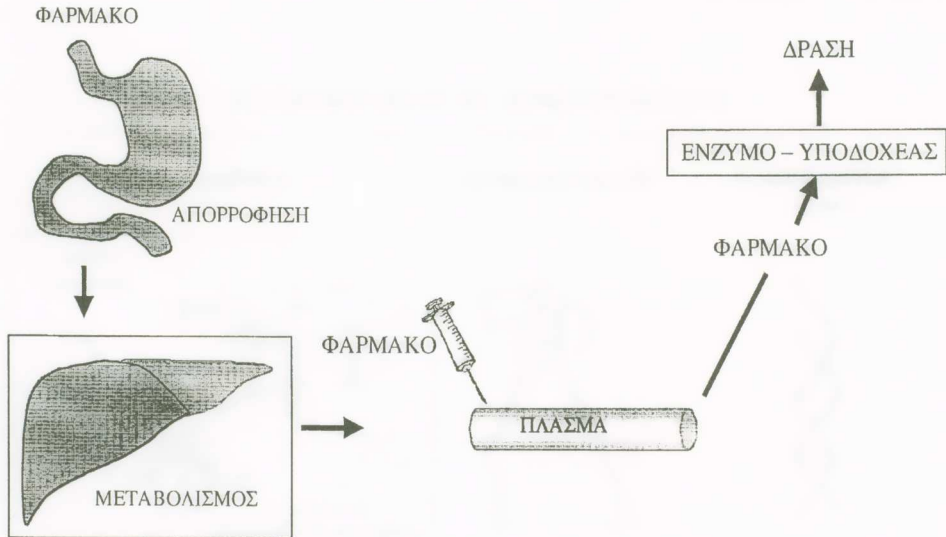
Κατὰ γενικό κανόνα, γενετικοὶ παράγοντες μπορεῖ νὰ μεταβάλουν τὴ δράση φαρμάκων μὲ δύο βασικά διαφορετικούς μηχανισμούς: μὲ τροποποίηση τοῦ μεταβολισμοῦ τοῦ φαρμάκου ἢ καὶ μὲ μεταβολὴ τῆς εὐαισθησίας τοῦ ἐνζύμου ἢ τῶν ὑποδοχέων, διὰ μέσου τῶν ὁποίων δροῦν τὰ φάρμακα (Σχῆμα 6).

Γενετικοὶ παράγοντες πού καθορίζουν τὸ μεταβολισμό τῶν φαρμάκων

Θὰ ἀναφέρω ἀρχικά πολυμορφισμούς πού ἔχουν σχέση μὲ τὸ μεταβολισμό τῶν φαρμάκων. Τὰ ἐπίπεδα συγκεντρώσεως ἑνὸς φαρμάκου στὸ πλάσμα καθορίζονται σὲ μεγάλο βαθμὸ ἀπὸ τὸ μεταβολισμό αὐτοῦ. Πολλὰ φάρμακα πού χρησιμοποιοῦνται στὴν Καρδιολογία μεταβολίζονται μὲσω τῶν ἐνζύμων N-ἀκετυλο-τρανσφεράση καὶ τοῦ κυτοχρώματος P450 (8, 9).

Τὰ ἐνζύμα N-ἀκετυλο-τρανσφεράση -1 καὶ -2 σχετίζονται μὲ τὴ μεθυλίωση φαρμάκων. Ἡ μεθυλίωση καθιστᾷ τὸ φάρμακο ὑδρόφιλο καὶ συμβάλλει στὴν ταχύ-

ΦΑΡΜΑΚΟΓΕΝΕΤΙΚΗ



Σχήμα 6. Γενετικοί παράγοντες που μεταβάλλουν τη δράση φαρμάκων κατά γενικό κανόνα επηρεάζουν το μεταβολισμό ή την ευαισθησία των ενζύμων και υποδοχέων διά μέσου των οποίων δρουν τα φάρμακα.

τερη απέκκρισή του από τους νεφρούς. Το γονίδιο το οποίο καθορίζει τη σύνθεση του ενζύμου αυτού βρίσκεται στο χρωμόσωμα 8. Η αντικατάσταση της αδενίνης από γουανίνη, στη θέση 590 του γονιδίου, έχει ως αποτέλεσμα την αντικατάσταση της αργινίνης από γλουταμίνη στη θέση 197 του μορίου του ενζύμου, και την ελάττωση της δραστηριότητάς του (Πίνακας 1, Σχήμα 7). Τα άτομα με τον πολυμορφισμό αυτόν έχουν βραδύ ρυθμό μεθυλίωσης των φαρμάκων (slow acetylators), με αποτέλεσμα ελαττωμένη απέκκριση από τους νεφρούς και μεγαλύτερη πυκνότητα στο πλάσμα. Αντίθετα, άτομα με μη μεταλλαγμένη μορφή έχουν ύψηλο ρυθμό μεθυλίωσης των φαρμάκων και χαμηλότερη πυκνότητα στο πλάσμα.

Περισσότερα από 50 φάρμακα μεταβολίζονται μέσω του οξειδωτικού ενζύμου CYP-450 (Πίνακας 1). Πολυμορφισμοί του ενζύμου μεταβάλλουν τη δραστηριότητά του και το ρυθμό μεταβολισμού διαφόρων φαρμάκων. Σε όρισμένες περιπτώσεις, οι διαφορές στο μεταβολισμό των φαρμάκων μπορεί να έχουν σημαντικές κλινικές επιπτώσεις (Σχήμα 8). Αναφέρεται ως παράδειγμα η βαρφαρίνη. Αυτή χορηγείται

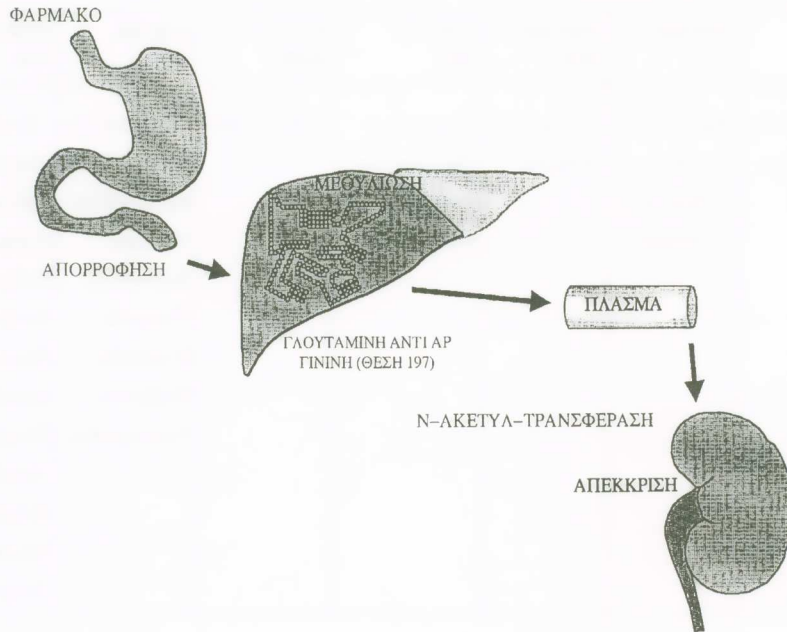
ΠΙΝΑΚΑΣ 1

NAT	CYP-450 1A2	CYP-450 2A6	CYP-450 2C9	CYP-450 2C19	CYP-450 2D6	CYP-450 3A4
Προκαϊναμίδη Υδραλαζίνη	Βαρφαρίνη-R Καφεΐνη Μεξιλετίνη Βεραπαμίλη	Κουμαρινικά Νικοτίνη	Βαρφαρίνη-S Ίριμπεσαρτάνη Λοσαρτάνη Φλουβαστατίνη	Προπρανολόλη	Προπρανολόλη Μετοπρολόλη Κααρθεδιλόλη Τιμολόλη Καπτοπρίλη Ένκαϊνίδη Φλεκαϊνίδη Μεξιλετίνη Προπαφαινόνη	Άμοδαρόνη Διγίτοξίνη Λιδοκαΐνη Λασαρτάνη Λοβαστατίνη Κινιδίνη Βεραπαμίλη Διλτιαζέμη Νιφεδιτίνη Άμλοδιπίνη Φελοδιπίνη Νισολδιπίνη Νιτρεδιπίνη

Μεταβολισμός καρδιαγγειακών φαρμάκων διά μέσου του ένζυμου N-άκετυλτρανσφεράση (NAT) και του κυτοχρώματος P450 (CYP-450). Το κυτόχρωμα P450 αποτελείται από πολλές ομάδες ενζύμων (ισοένζυμα) που συμβολίζονται με αριθμούς CYP450-1, 2, 3, 4, κ.λπ. Η αλληλουχία των αμινοξέων στα ένζυμα της ίδιας ομάδας είναι παρόμοια τουλάχιστον κατά 40%. Ίσοένζυμα της ίδιας ομάδας που έχουν μεγαλύτερη ομοιότητα στην αλληλουχία των αμινοξέων τους (>55%) αποτελούν μία υποομάδα. Οι υποομάδες αυτές συμβολίζονται ως CYP450-1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6 κ.λπ. Οι τρεις πρώτες ομάδες (CYP450-1, 2 και 3) ισοενζύμων μεταβολίζουν τις περισσότερες εξωγενείς ουσίες και φάρμακα. Οι υπόλοιπες ομάδες είναι υπεύθυνες για τον μεταβολισμό ενδογενών ουσιών, όπως των στεροειδών ορμονών, λιπαρών οξέων κ.ά.

ως ρακεμικό μείγμα εναντιομερών (R- και S-βαρφαρίνη), εκ των οποίων η S μορφή παρουσιάζει 3 φορές ισχυρότερη αντιπηκτική δράση σε σχέση με την R μορφή. Οι δύο μορφές οξειδώνονται από διαφορετικά ισοένζυμα του CYP-450. Η S-βαρφαρίνη μεταβολίζεται μέσω του CYP-450 2C9, ενώ η R-βαρφαρίνη μέσω του CYP-450 1A2 και 1A3. Το γονίδιο που κωδικοποιεί το CYP-450 2C9 βρίσκεται στο

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΑΠΟ ΤΟ ΕΝΖΥΜΟ Ν-ΑΚΕΤΥΛΟΤΡΑΝΣΦΕΡΑΣΗ



Σχήμα 7. Πολυμορφισμοί του ενζύμου Ν-άκετυλοτρανσφεράσης δυνατόν να μεταβάλλουν τον μεταβολισμό των φαρμάκων.

χρωμόσωμα 21 (Πίνακας 2). Η αντικατάσταση της αδενίνης από κυτοσίνη στη θέση 3023 του γονιδίου το οποίο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 21 έχει ως αποτέλεσμα την αντικατάσταση της ιστιδίνης από προλίνη στη θέση 144 της πολυπεπτιδικής αλυσού του ενζύμου. Η μορφή αυτή του ενζύμου παρουσιάζει ελαττωμένη δραστηριότητα. Τα άτομα που φέρουν αυτό τον πολυμορφισμό χρειάζονται σημαντικά μικρότερες δόσεις βαρφαρίνης για το απαιτούμενο θεραπευτικό αποτέλεσμα. Επίσης, η συχνότητα αιμορραγικών επιπλοκών σε αυτά είναι μεγαλύτερη σε σχέση με τα άτομα που φέρουν την μη μεταλλαγμένη μορφή του (10). Συνεπώς, η ρύθμιση της αντιπηκτικής αγωγής σε αυτούς τους ασθενείς απαιτεί συχνούς προσδιορισμούς του χρόνου προθρομβίνης και του International Normalized Ratio (INR).

Τα σπουδαιότερα καρδιαγγειακά φάρμακα που μεταβολίζονται μέσω της ομάδος του κυτοχρώματος 450 φαίνονται στον Πίνακα 1.

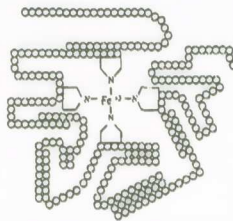
ΚΥΤΟΧΡΩΜΑ P-450

ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 22



Κυτοσίνη
αντί Αδενίνη
(θέση 3023)

ΕΝΖΥΜΟ



Προλίνη αντί
Ιστιδίνη
(θέση 144)

ΜΕΤΑΛΛΑΓΜΕΝΗ ΜΟΡΦΗ



ΕΛΑΤΤΩΜΕΝΗ ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ



ΒΡΑΔΥΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ



ΥΨΗΛΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

Σχήμα 8. Πολυμορφισμοί σε ομάδες ενζύμων του κυτοχρώματος P-450 δυνατόν να μεταβάλουν το μεταβολισμό των φαρμάκων.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2

Πολυμορφισμοί που μεταβάλλουν το μεταβολισμό καρδιαγγειακών φαρμάκων.

Ένζυμο	locus	Βάση	Άμινοξύ	Συχνότητα πολυμορφισμού	Άποτέλεσμα πολυμορφισμού
N-άκετυλ- τρανσφεράση	8p22	Γουανίνη αντί Αδενίνη στη θέση 590	Γλουταμίνη αντί Αργινίνη στη θέση 197	Μη μεταλλαγμένη μορφή ~ 70% Έτερόζυγοι ~ 30% Ομόζυγοι ~ 0%	Έλάττωση δραστικότητας ενζύμου
Κυτόχρωμα P4502C9	22q12	Κυτοσίνη αντί Αδενίνη στη θέση 3023	Ιστιδίνη αντί Προλίνη στη θέση 144	Μη μεταλλαγμένη μορφή ~ 60% Έτερόζυγοι ~ 40% Ομόζυγα ~ 0%	Έλάττωση δραστικότητας ενζύμου
Κυτόχρωμα P4502A6	19	Αδενίνη αντί Θυμίνη στη θέση 488	Ιστιδίνη αντί Λευκίνη στη θέση 160	Μη μεταλλαγμένη μορφή ~ 87% Έτερόζυγοι ~ 12.5% Ομόζυγοι ~ 0.5%	Έλάττωση δραστικότητας ενζύμου

Γενετικοί παράγοντες που καθορίζουν τη δράση ενζύμων ή υποδοχέων δια μέσου των όποιων δροῦν τὰ φάρμακα

Ἐκτός τῶν πολυμορφισμῶν ἐνζύμων ἢ υποδοχέων, δια μέσου τῶν όποιων δροῦν τὰ φάρμακα, θὰ ἀναφερθοῦν αὐτοὶ πού ἔχουν σχέση μετὸ σύστημα ρενίνης-ἀγγειοτενσίνης, τοὺς β-ἀδρενεργικοὺς υποδοχεῖς καὶ τοὺς υποδοχεῖς τῆς μεμβράνης τῶν αἱμοπεταλίων.

Σύστημα ρενίνης-ἀγγειοτενσίνης

Ἡ ρενίνη συντίθεται καὶ ἐκκρίνεται ἀπὸ τὸ νεφρὸ, διασπᾶ δὲ τὸ ἀγγειοτενσινογόνο ἀπὸ τὸ όποῖο σχηματίζεται ἡ ἀγγειοτενσίνη I. Τὸ μετατρεπτικὸ ἐνζυμο τῆς ἀγγειοτενσίνης (ΜΕΑ) μετατρέπει τὴν ἀγγειοτενσίνη I εἰς ἀγγειοτενσίνη II, ἡ όποία εἶναι ἰσχυρὴ ἀγγειοσυσπαστικὴ οὐσία, ἐνῶ παράλληλα διεγείρει τὴν ἐκκρίση ἀλδοστερόνης. Ἡ ἀγγειοτενσίνη II ἀσκει τὴ δράση της μέσω ειδικῶν υποδοχέων (Angiotensin II receptors T1 καὶ T2).

Ἔχουν περιγραφῆ πολυμορφισμοὶ στὰ γονίδια πού εἶναι ὑπεύθυνα γιὰ τὴ σύνθεση τοῦ ἀγγειοτενσινογόνου, στὸ ΜΕΑ, καὶ στοὺς υποδοχεῖς τῆς ἀγγειοτενσίνης II (11-21). Τὸ μόριο τοῦ ἀγγειοτενσινογόνου ἀποτελεῖται ἀπὸ 452 ἀμινοξέα. Τὸ γονίδιο πού κωδικοποιεῖ τὸ ἀγγειοτενσινογόνο βρίσκεται στὸ χρωμόσωμα 1. Ἀντικατάσταση τῆς θυμίνης ἀπὸ κυτοσίνη στὴ θέση 704 τοῦ γονιδίου ἔχει ὡς ἀποτέλεσμα ἀντικατάσταση τῆς μεθειονίνης ἀπὸ θρεονίνη στὴ θέση 235 τοῦ μορίου του. Περίπου 35% τῶν ἀτόμων τῆς λευκῆς φυλῆς ἔχουν τουλάχιστον ἓνα ἀλληλόμορφο μετὸ θρεονίνη. Ἄτομα ὁμοζυγωτικά μετὸ θρεονίνη (TT) ἔχουν αὐξημένα ἐπίπεδα ἀγγειοτενσινογόνου στὸ πλάσμα (Πίνακας 3).

Τὸ γονίδιο πού εἶναι ὑπεύθυνο γιὰ τὴ σύνθεση τοῦ ΜΕΑ βρίσκεται στὸ χρωμόσωμα 17. Ἡ ἀπουσία ἐνὸς τμήματος τοῦ γονιδίου, πού ἀποτελεῖται ἀπὸ 287 βάσεις, χαρακτηρίζει τὴν D (Deletion) μορφή αὐτοῦ ἐνῶ ἡ παρουσία τοῦ τμήματος χαρακτηρίζει τὴν I (Insertion) μορφή. Κατ' αὐτὸν τὸν τρόπο σχηματίζονται τρεῖς πιθανοὶ γονότυποι: Insertion- Insertion (II), Insertion- Deletion (ID), καὶ Deletion- Deletion (DD).

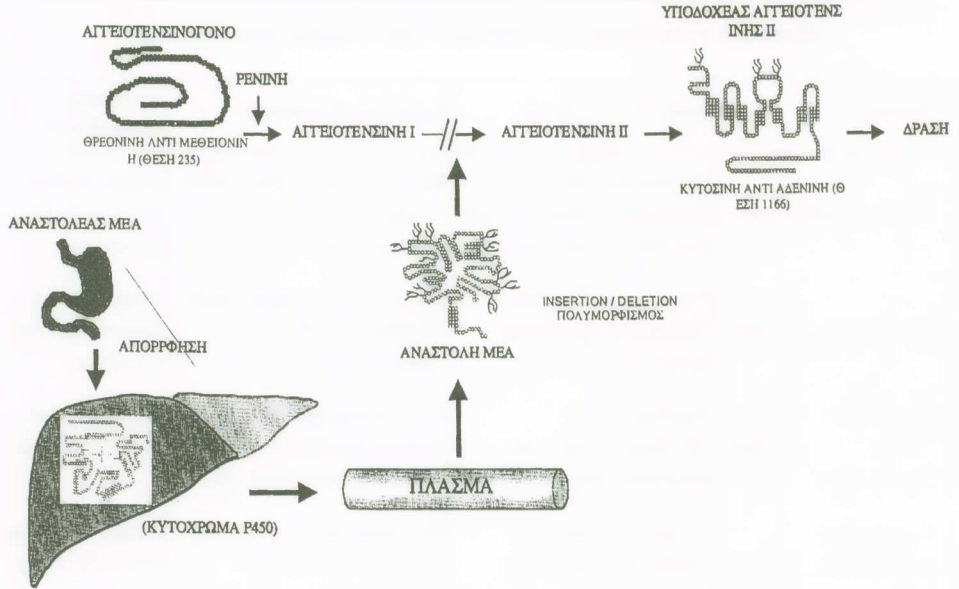
Τὸ γονίδιο πού κωδικοποιεῖ τὸν υποδοχέα T1 τῆς ἀγγειοτενσίνης II βρίσκεται στὸ χρωμόσωμα 3. Μετάλλαξη αὐτοῦ προκύπτει ἀπὸ ἀντικατάσταση τῆς ἀδενίνης ἀπὸ κυτοσίνη στὴ θέση 1166 τοῦ γονιδίου. Ἐπὶ πλέον πολλὰ ἀπὸ τὰ φάρμακα πού ἀποκλείουν τὸ ΜΕΑ μεταβολίζονται μέσω τοῦ κυτοχρώματος 450. Κατὰ συνέπεια ὑπάρχουν τουλάχιστον τέσσερις πολυμορφισμοὶ πού μεταβάλλουν τὴ δράση φαρμά-

ΠΙΝΑΚΑΣ 3

Πολυμορφισμοί πού δυνατόν νά μεταβάλλουν τή δράση καρδιαγγειακῶν φαρμάκων.

Πρωτεΐνη	locus	Βάση	Άμινοξύ	Συχνότητα πολυμορφισμοῦ	Άποτέλεσμα πολυμορφισμοῦ
Άγγειοτενσινογόνο	1q43	Κυτοσίνη ἀντι Θυμίνη στή θέση 704	Θρεονίνη ἀντι Μεθειονίνη στή θέση 235	Μή μεταλλαγμένη μορφή ~ 30% Έτερόζυγοι ~ 52% Όμόζυγοι ~ 18%	Αὔξηση ἐπιπέδων ἀγγειοτενσινογόνου στό πλάσμα
Άγγειοτενσινογόνο	1q43	Γουανίνη ἀντι Άδενίνη στή θέση 6	Σιωπηλή μετάλλαξη	Μή μεταλλαγμένη μορφή ~ 30% Έτερόζυγοι ~ 52% Όμόζυγοι ~ 18%	Αὔξηση ἐπιπέδων ἀγγειοτενσινογόνου στό πλάσμα
Μετατρεπτικό Ένζυμο Άγγειοτενσίνης	17q23	Προσθήκη 287 βάσεων στό ἰντρόνο 16	Σιωπηλή μετάλλαξη	Insertion-Insertion (II) ~ 20% Insertion-Deletion (ID) ~ 45% Deletion-Deletion (DD) ~ 35%	Αὔξηση ἐπιπέδων ΜΕΑ στό πλάσμα
T ₁ ὑποδοχέας ἀγγειοτενσίνης	3q21	Κυτοσίνη ἀντι Άδενίνη στή θέση 1166	Σιωπηλή μετάλλαξη	Μή μεταλλαγμένη μορφή ~ 50% Έτερόζυγοι ~ 41% Όμόζυγοι ~ 9%	Αὔξηση εὐαισθησίας στήν ἀγγειοτενσίνη
Υποδοχέας βραδυκινίνης	14q32	Κυτοσίνη ἀντι Θυμίνη στή θέση 58	Σιωπηλή μετάλλαξη	Μή μεταλλαγμένη μορφή ~ 15% Έτερόζυγοι ~ 60% Όμόζυγοι ~ 25%	Έλάττωση ἀριθμοῦ ὑποδοχέων
β ₁ -ἀδρενεργικός ὑποδοχέας	10q24	Γουανίνη ἀντι Άδενίνη στή θέση 145	Γλυκίνη ἀντι Σερίνη στή θέση 49	Μή μεταλλαγμένη μορφή ~ 65% Έτερόζυγοι ~ 25% Όμόζυγοι ~ 10%	Έλάττωση εὐαισθησίας ὑποδοχέα
β ₁ -ἀδρενεργικός ὑποδοχέας	10q24	Γουανίνη ἀντι Κυτοσίνη στή θέση 1165	Άργινίνη ἀντι Γλυκίνη στή θέση 389	Άργινίνη 389 ~ 74% Γλυκίνη 389 ~ 26%	Αὔξηση εὐαισθησίας ὑποδοχέα
β ₂ -ἀδρενεργικός ὑποδοχέας ὑποδοχέας	5q31	Θυμίνη ἀντι Κυτοσίνη στή θέση 491	Ίσολευκίνη ἀντι Θρεονίνη στή θέση 164	Μή μεταλλαγμένη μορφή ~ 97% Έτερόζυγοι ~ 3% Όμόζυγοι ~ 0%	Έλάττωση εὐαισθησίας ὑποδοχέα
G ₃ πρωτεΐνη	20	Κυτοσίνη ἀντι Θυμίνη codon 131	Σιωπηλή μετάλλαξη	Μή μεταλλαγμένη μορφή ~ 27% Έτερόζυγοι ~ 55% Όμόζυγοι ~ 18%	Έλάττωση σύζευξης μέ ἀδρενεργικούς ὑποδοχεῖς
Αἱμοπεταλιακός ὑποδοχέας IIb/IIIa	17q21	Θυμίνη ἀντι Κυτοσίνη στή θέση 1565	Προλίνη ἀντι Λευκίνη στή θέση 33	Μή μεταλλαγμένη μορφή ~ 73% Έτερόζυγοι ~ 25% Όμόζυγοι ~ 2%	Αὔξηση συγκολλητικότητας αἱμοπεταλίων

ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗ ΔΡΑΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΡΕΝΙΝΗΣ-ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ



Σχήμα 9. Η ρενίνη μετατρέπει το αγγειοτενσινογόνο, το οποίο αποτελείται από 14 αμινοξέα, σε αγγειοτενσίνη I, πολυπεπτίδιο που αποτελείται από 10 αμινοξέα. Στη συνέχεια, το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ) αποσπεί δύο αμινοξέα από το καρβοξυλικό (-COOH) άκρο της αγγειοτενσίνης I και σχηματίζει την αγγειοτενσίνη II, η οποία αποτελείται από 8 αμινοξέα. Η αγγειοτενσίνη II ασκεί τη φαρμακολογική της δράση μέσω των υποδοχέων αυτής. Μετά τη χορήγηση ενός αναστολέα του ΜΕΑ από το στόματος, ακολουθεί η απορρόφησή του και ο μεταβολισμός του στο ήπαρ, ο οποίος σε όρισμένες περιπτώσεις εξαρτάται από το κυτόχρωμα P450. Φαίνονται πολυμορφισμοί που έχουν σχέση με το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-άλδοστερόνης και επηρεάζουν τη δράση των αναστολέων του ΜΕΑ και των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης.

κων τα όποια δρουν στο σύστημα ρενίνης αγγειοτενσίνης (Σχήμα 9). Αναφέρονται όρισμένα παραδείγματα διαφορετικής δράσεως φαρμάκων που έχουν σχέση με αυτούς τους πολυμορφισμούς.

Άσθενείς με αρτηριακή υπέρταση που φέρουν τη μεταλλαγμένη μορφή του αγγειοτενσινογόνου χρειάζονται μεγαλύτερες δόσεις ΜΕΑ για να επιτευχθεί ο ίδιος βαθμός ελαττώσεως της αρτηριακής πίεσεως σε σχέση με τα άτομα χωρίς τη μετάλλαξη. Επίσης, διαίτα χαμηλή σε νάτριο έχει ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη ελάττωση της αρτηριακής πίεσεως σε άτομα χωρίς τη μετάλλαξη σε σχέση με αυτά που φέρουν τη μετάλλαξη.

Τὰ άτομα με DD γονότυπο ἔχουν μεγαλύτερες συγκεντρώσεις ΜΕΑ στὸ πλάσμα σὲ σχέση με άτομα πού ἔχουν II γονότυπο, ἐνῶ αὐτὰ με ID γονότυπο παρουσιάζουν ἐνδιάμεσες συγκεντρώσεις ΜΕΑ. Ἡ παρουσία τοῦ DD γονότυπου ἔχει συσχετιστεῖ με μεγαλύτερη συχνότητα ἐμφάνισης ἐμφράγματος τοῦ μυοκαρδίου, μεγαλύτερη διάταση τῆς ἀριστερᾶς κοιλίας μετὰ ἀπὸ ἔμφραγμα μυοκαρδίου, μεγαλύτερο βαθμὸ ὑπερτροφίας τῆς ἀριστερᾶς κοιλίας σὲ ἀσθενεῖς με ἀρτηριακὴ ὑπέρταση, καὶ ἐλαττωμένη ἐπιβίωση σὲ ἀσθενεῖς με καρδιακὴ ἀνεπάρκεια. Ἡ ἀνταπόκριση στὴ χορήγηση φαρμάκων πού ἀναστέλλουν τὸ ΜΕΑ ἐξαρτᾶται ἐπίσης ἀπὸ τὸν πολυμορφισμό τοῦ ἐνζύμου. Ἡ χορήγηση π.χ. καπτοπρίλης μετὰ ἀπὸ πρόσθιο ἔμφραγμα τοῦ μυοκαρδίου ἐμποδίζει τὴ διάταση τῆς ἀριστερᾶς κοιλίας σὲ μεγαλύτερο βαθμὸ σὲ άτομα με DD πολυμορφισμό, σὲ σχέση με τοὺς II καὶ ID πολυμορφισμούς. Ὁμοίως, χορήγηση ἐναλαπρίλης σὲ ἀσθενεῖς με ἀρτηριακὴ ὑπέρταση καὶ ὑπερτροφία τῆς ἀριστερῆς κοιλίας ἐλαττώνει τὴ μάζα αὐτῆς μόνο σὲ άτομα με DD καὶ ὄχι σὲ αὐτὰ με II ἢ ID γονότυπο. Ἡ ὕπαρξη τοῦ πολυμορφισμοῦ αὐτοῦ σὲ ὁμόζυγη μορφή συνοδεύεται ἀπὸ ἐλαττωμένη ἐλαστικότητα τῆς ἀορτῆς σὲ σχέση με τοὺς ὑπόλοιπους γονότυπους. Κατὰ τὴ θεραπεία με φάρμακα πού ἀναστέλλουν τὸ ΜΕΑ παρατηρεῖται μεγαλύτερη βελτίωση τῶν ἐλαστικῶν χαρακτηριστικῶν τῆς ἀορτῆς σὲ άτομα με ὁμόζυγη μορφή.

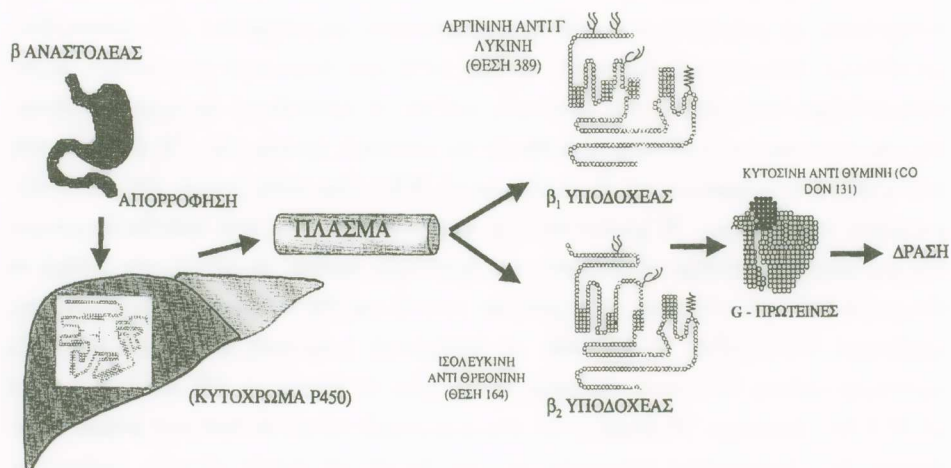
Μιά ἀπὸ τίς συχνότερες παρενέργειες τῶν ἀναστολέων τοῦ ΜΕΑ, ἡ ὁποία ἀποτελεῖ καὶ συχνὴ αἰτία διακοπῆς τοῦ φαρμάκου, εἶναι ὁ ξηρὸς παροξυσμικὸς βήχας (21). Ὁ βήχας ὀφείλεται, πιθανῶς, σὲ αὐξημένες συγκεντρώσεις βραδυκίνης στὸ πλάσμα. Ἡ συχνότητα ἐμφάνισης βήχα κατὰ τὴ θεραπεία με ἀναστολεῖς τοῦ ΜΕΑ σχετίζεται με τὸ γονότυπο τοῦ ΜΕΑ καθὼς καὶ με πολυμορφισμό τοῦ γονιδίου τοῦ ὑποδοχέα τῆς βραδυκίνης B_2 (22).

6-Ἀδρενεργικοὶ Ὑποδοχεῖς

Οἱ ἐνδογενεῖς καὶ οἱ ἐξωγενῶς χορηγούμενες κατεχολαμίνες ἀσκοῦν τὴ βιολογικὴ τους δράση μέσω τῶν ἀδρενεργικῶν ὑποδοχέων. Πολυμορφισμοὶ ἔχουν περιγραφεῖ στα γονίδια τόσο τῶν β_1 ὅσο καὶ τῶν β_2 ἀδρενεργικῶν ὑποδοχέων (23-25).

Τὸ γονίδιο πού κωδικοποιεῖ τὸν β_1 ἀδρενεργικὸ ὑποδοχέα βρίσκεται στὸ χρωμόσωμα 10. Ἀντικατάσταση τῆς ἀδενίνης ἀπὸ γουανίνη στὴ θέση 145 τοῦ γονιδίου ἔχει ὡς ἀποτέλεσμα τὴν ἀντικατάσταση γλυκίνης ἀπὸ σερίνη στὴ θέση 49 τοῦ μορίου του (Πίνακας 3, Σχῆμα 10). Ἀτομα με αὐτὸ τὸν πολυμορφισμό ἔχουν ἐλαττωμένη εὐαισθησία στὶς κατεχολαμίνες, παρουσιάζουν δηλαδὴ ἓνα εἶδος ἐνδογενοῦς ἀποκλεισμοῦ τῶν β_1 -ἀδρενεργικῶν ὑποδοχέων.

ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗ ΔΡΑΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΟΥΣ
β-ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΟΥΣ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ



Σχήμα 10. Πολυμορφισμοί που μεταβάλλουν τη δράση φαρμάκων στους β₁ και β₂ αδρενεργικούς υποδοχείς καθώς και στις G πρωτεΐνες. Επίσης διαφορές στο μεταβολισμό φαρμάκων διά μέσου του κυτοχρώματος P450 δυνατόν να μεταβάλλουν τη δράση αυτών.

Ένας άλλος πολυμορφισμός του β₁-αδρενεργικού υποδοχέα οφείλεται στην αντικατάσταση της κυτοσίνης από γουανίνη στη θέση 1165 του γονιδίου που επίσης βρίσκεται στο χρωμόσωμα 10. Η μετάλλαξη αυτή έχει ως αποτέλεσμα την αντικατάσταση της γλυκίνης από αργινίνη στη θέση 389 του μορίου του. Οι υποδοχείς με αργινίνη στη θέση 389 παρουσιάζουν αυξημένη δραστηριότητα σε σχέση με τους υποδοχείς που έχουν γλυκίνη, και ο πολυμορφισμός αυτός σχετίζεται με αυξημένο τόνο του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, άτομα με τον πολυμορφισμό αυτό, πιθανόν να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν αρτηριακή υπέρταση, και χειρότερη πρόγνωση σε περίπτωση που αναπτύξουν καρδιακή ανεπάρκεια. Επί πλέον, άτομα με αρτηριακή υπέρταση που φέρουν τον πολυμορφισμό αυτό απαντούν καλύτερα στη θεραπεία με φάρμακα που αποκλείουν τους β-αδρενεργικούς υποδοχείς.

Άσθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που φέρουν τον πολυμορφισμό έχουν μικρότερη θνητότητα σε σχέση με ασθενείς που δεν έχουν τον πολυμορφισμό. Η χορήγηση φαρμάκων που αποκλείουν τους β-αδρενεργικούς υποδοχείς αυξάνει την επιβίωση περισσότερο σε ασθενείς με τη μετάλλαξη σε σχέση με αυτούς χωρίς αυτή. Χαρακτηριστικό είναι ότι ασθενείς χωρίς τη μετάλλαξη, που υποβάλλονται σε θερα-

πεία με αποκλειστές των β-αδρενεργικών υποδοχέων έχουν όμοια επιβίωση με τους άσθενείς που φέρουν τη μετάλλαξη και δεν λαμβάνουν παρόμοια αγωγή (24).

Υποδοχείς της μεμβράνης των αίμοπεταλίων

Η ρήξη μιᾶς αθηρωματικῆς πλάκας οδηγεί στη δημιουργία ενός πλούσιου σε αίμοπετάλια θρόμβου, που μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τὴν ἐμφάνιση ὀξέος ἰσχαιμικοῦ ἐπεισοδίου. Ὁ αίμοπεταλιακὸς θρόμβος ὀφείλεται στὴ συγκόλληση τῶν αίμοπεταλίων, ἡ ὁποία γίνεται μέσω γλυκοπρωτεϊνικῶν (glycoprotein, GP) υποδοχέων που υπάρχουν στὴ μεμβράνη αὐτῶν. Ὁ GP IIb/IIIa υποδοχέας εἶναι ὁ σημαντικότερος ἀπὸ τοὺς υποδοχείς τῆς μεμβράνης τῶν αίμοπεταλίων καί, ἂν ἐνεργοποιηθεῖ, δεσμεύει τὸ ἰνωδογόνο καὶ τὸν παράγοντα von Willebrand. Ὁ υποδοχέας αὐτὸς ἀποτελεῖται ἀπὸ δύο ὑπομονάδες, IIb καὶ IIIa (26). Τὸ γονίδιο που κωδικοποιεῖ τὸ μόριό του θρῖσκεται στὸ χρωμόσωμα 17 σὲ γειτονικὴ θέση με τὸ γονίδιο που κωδικοποιεῖ τὸ MEA. Ἡ ἀντικατάσταση κυτοσίνης ἀπὸ θυμίνη στὴ θέση 1565 τοῦ γονιδίου ἔχει ὡς ἀποτέλεσμα τὴν ἀντικατάσταση λευκίνης ἀπὸ προλίνη στὴ θέση 33 τῆς πολυπεπτιδικῆς ἀλυσού τοῦ υποδοχέα (PI^{A2} πολυμορφισμὸς) (Πίνακας 3, Σχῆμα 5). Ὁ πολυμορφισμὸς PI^{A2} ἔχει συσχετιστεῖ με αὐξημένη συγκολλητικότητα τῶν αίμοπεταλίων, καθὼς καὶ με αὐξημένη συχνότητα ἐνδοαγγειακῆς θρόμβωσης καὶ ὀξέων ἰσχαιμικῶν συνδρόμων.

Ἡ ἀσπιρίνη χρησιμοποιεῖται εὐρέως σήμερα στὴν πρόληψη καὶ τὴ θεραπεία τῶν ὀξέων ἰσχαιμικῶν συνδρόμων καὶ τῶν ἀγγειακῶν ἐγκεφαλικῶν ἐπεισοδίων. Μελέτες που ἔγιναν στὸ Heart and Lung Research Institute τοῦ Πολιτειακοῦ Πανεπιστημίου τοῦ Ohio ἔχουν δεῖξει ὅτι ἡ ἀναστολὴ τῆς συγκολλητικότητος τῶν αίμοπεταλίων, μετὰ ἀπὸ χορήγηση ἀσπιρίνης, ἐξαρτᾶται ἀπὸ τὸν PI^{A1}/PI^{A2} πολυμορφισμὸ. Ἡ ἀσπιρίνη προκαλεῖ μικρότερη ἀναστολὴ τῆς συγκολλητικότητος στὸν PI^{A1A1} σὲ σχέση με τὰ PI^{A1A2} πολυμορφισμὸ (27). Σὲ άσθενεῖς, ἐπομένως, με στεφανιαία νόσο καὶ PI^{A1A1} γονότυπο, ἡ χορήγηση ἄλλων ἀντιαίμοπεταλιακῶν φαρμάκων ὅπως ἡ κλοπιδογρέλη ἐνδεχομένως νὰ ἔχει εὐεργετικότερα ἀποτελέσματα ἀπὸ ὅ,τι ἡ ἀσπιρίνη.

Ἡ συχνότητα τῆς στεφανιαίας νόσου στὶς γυναῖκες αὐξάνει σημαντικὰ μετὰ τὴν ἐμμηνόπαυση. Τὸ γεγονός αὐτὸ πιθανῶς νὰ ὀφείλεται, κατὰ ἓνα μέρος, στὴν ἐλάττωση τῆς παραγωγῆς οἰστρογόνων ἀπὸ τίς ὠοθήκες. Τὰ οἰστρογόνα, ἐκτὸς τῶν ἄλλων, προκαλοῦν ἀναστολὴ τῆς συγκολλητικότητος τῶν αίμοπεταλίων. Μελέτες, ὅμως, ἔχουν δεῖξει ὅτι σὲ γυναῖκες με ἀθηροσκλήρωση τῶν στεφανιαίων, ἡ χορήγηση οἰστρογόνων συνετέλεσε ἀρχικὰ σὲ μιὰ μικρὴ αὐξηση τῆς συχνότητος τῶν στε-

φαινιαίων επεισοδίων. Ἡ αὔξηση αὐτῆ τῆς συχνότητας τῶν στεφανιαίων επεισοδίων ἀποδόθηκε στὴν αὔξηση τῆς τάσης γιὰ σχηματισμὸ θρόμβων (28). Πρόσφατες μελέτες πού ἐπίσης ἔγιναν στὸ Heart and Lung Research Institute τοῦ Ohio State University ἔχουν δείξει ὅτι ἡ ἐπίδραση τῶν οἰστρογόνων στὴ συγκολλητικότητα τῶν αἰμοπεταλίων ἐξαρτᾶται ἀπὸ τὸν πολυμορφισμό τοῦ GP IIb/IIIa ὑποδοχέα. Σὲ PI^{A1A2} γονότυπο παρατηρεῖται σημαντικὰ μεγαλύτερη ἐλάττωση τῆς συγκολλητικότητας μὲ β-οιστραδιόλη σὲ σχέση μὲ τὰ PI^{A1A1} γονότυπο. Ἐπὶ πλέον, σὲ ἄτομα μὲ PI^{A1A1} γονότυπο συχνὰ παρατηρεῖται μὴ μικρὴ αὔξηση τῆς συγκολλητικότητας τῶν αἰμοπεταλίων σὲ μικρὲς συγκεντρώσεις αὐτῶν (29).

Ἡ παρουσία τοῦ πολυμορφισμοῦ PI^{A1A2} ἔχει ἐπίσης συσχετιστεῖ μὲ αὐξημένη συχνότητα ἐπαναστένωσης καὶ κλινικῶν συμβαμάτων μετὰ ἀπὸ ἀγγειοπλαστικῆ τῶν στεφανιαίων ἀρτηριῶν σὲ σχέση μὲ τὸν $PI^{A1/A1}$ πολυμορφισμό. Ἡ χορήγηση στατίνης ἐλαττώνει τὴν πιθανότητα ἐπαναστένωσης μετὰ ἀπὸ ἀγγειοπλαστικῆ τῶν στεφανιαίων ἀρτηριῶν περισσότερο σὲ ἄτομα μὲ $PI^{A1/A2}$ σὲ σχέση μὲ ἄτομα πού φέρουν τὸν $PI^{A1/A1}$ πολυμορφισμό.

Pharmacogenomics

Μεταλλάξεις σὲ γονίδια πού σχετίζονται μὲ τὸ μεταβολισμό τῶν φαρμάκων ἢ σὲ γονίδια πού σχετίζονται μὲ ἔνζυμα καὶ ὑποδοχεῖς, διὰ μέσου τῶν ὁποίων δροῦν τὰ φάρμακα, εἶναι δυνατὸν νὰ μεταβάλουν σημαντικὰ τὴ δράση τους. Μέχρι σήμερα, γονδιακοὶ πολυμορφισμοὶ πού ἀφοροῦν στὴ δράση φαρμάκων μελετήθηκαν κυρίως σὲ μεμονωμένα γονίδια. Ὡστόσο, σὲ πολύπλοκα βιολογικὰ συστήματα, ὅπως αὐτὸ τοῦ ἀνθρώπου, ἡ δράση ἑνὸς φαρμάκου δὲν καθορίζεται μόνον ἀπὸ ἓνα γονίδιο ἀλλὰ ἀπὸ συνδυασμὸ γονιδίων, πού δημιουργοῦν ἓνα γονοτυπικὸ περιβάλλον μοναδικὸ γιὰ κάθε ἄτομο. Συνδυασμὸς ὀρισμένων πολυμορφισμῶν τῆς GP IIb/IIIa τῶν αἰμοπεταλίων καὶ τοῦ μετατρεπτικοῦ ἐνζύμου τῆς ἀγγειοτενσίνης ἔχει ὡς ἀποτέλεσμα αὔξηση τῆς συχνότητας ἐμφάνισης τῆς στεφανιαίας νόσου.

Ὅπως ἀναφέρθηκε, τὸ κυτόχρωμα P450 καὶ ἡ N-ἀκετυλ-τρανσφεράση εἶναι δύο ἔνζυμα ὑπεύθυνα γιὰ τὸ μεταβολισμό μεγάλου ἀριθμοῦ φαρμάκων. Ἄτομα μὲ ἐλαττωμένη δραστικότητα τῶν ἐνζύμων αὐτῶν ἐμφανίζουν μεγαλύτερες συγκεντρώσεις φαρμάκων στὸ πλάσμα, καὶ τὸ ἀντίθετο. Ταυτόχρονα, πολυμορφισμοὶ τῶν ὑποδοχέων, μέσω τῶν ὁποίων δροῦν τὰ φάρμακα, εἶναι δυνατὸν νὰ ἐπηρεάσουν ἐπίσης τὴ δράση αὐτῶν. Ἄν ὁ μεταβολισμὸς τοῦ φαρμάκου εἶναι βραδύς καὶ ἡ εὐαισθησία τῶν ὑποδοχέων μεγάλη, τότε ἡ δράση του θὰ εἶναι πολὺ μεγάλη. Ἀντίθετα, ἂν ὁ μεταβολισμὸς εἶναι ταχὺς καὶ ἡ εὐαισθησία τῶν ὑποδοχέων ἐλαττωμένη, τότε ἡ αὐτῆ

δόση τοῦ φαρμάκου δὲν θὰ φέρει σχεδὸν κανένα ἀποτέλεσμα. Μεταξὺ τῶν δύο αὐτῶν ἀκραίων καταστάσεων ὑπάρχουν πολλοὶ ἄλλοι συνδυασμοὶ εὐαισθησίας ὑποδοχέων καὶ ταχύτητας τοῦ μεταβολισμοῦ, ἀπὸ τοὺς ὁποίους θὰ ἐξαρτηθεῖ ἡ δράση τοῦ φαρμάκου (Σχῆμα 11).



Σχῆμα 11. Ἐὰν ὁ μεταβολισμὸς ἑνὸς φαρμάκου εἶναι βραδύς καὶ ἡ εὐαισθησία τῶν ὑποδοχέων μεγάλη, τότε ἡ δράση του θὰ εἶναι μεγάλη (100%, σχηματικὴ παράσταση). Ἀντίθετα, ἐὰν ὁ μεταβολισμὸς εἶναι ταχύς καὶ ἡ εὐαισθησία τῶν ὑποδοχέων ἐλαττωμένη, τότε ἡ ἴδια δόση τοῦ φαρμάκου δὲν θὰ φέρει σχεδὸν κανένα ἀποτέλεσμα. Μεταξὺ τῶν δύο αὐτῶν ἀκραίων καταστάσεων ὑπάρχουν πολλοὶ ἄλλοι συνδυασμοὶ εὐαισθησίας ὑποδοχέων καὶ ταχύτητας μεταβολισμοῦ, ἀπὸ τοὺς ὁποίους θὰ ἐξαρτηθεῖ ἡ δράση τοῦ φαρμάκου.

Παρὰ τὴν πρόοδο πού ἔχει ἐπιτευχθεῖ τις τελευταῖες δεκαετίες, ἡ θεραπεία εἶναι ἐν πολλοῖς ἐμπειρικὴ καὶ σὲ μεγάλο βαθμὸ ἡ ἴδια σὲ ὅλους τοὺς ἀσθενεῖς μὲ τὴν ἴδια νόσο. Εἶναι δηλαδὴ τὸ ἴδιο σὰν νὰ ἔχουμε ἓνα μέγεθος σακακιοῦ γιὰ ὅλα τὰ ἄτομα (Σχῆμα 12). Στὸ προσεχές μέλλον ὅμως ἡ θεραπεία θὰ εἶναι ἐξατομικευμένη. Σὲ ἄτομα μὲ τὴν ἴδια κλινικὴ εἰκόνα, δηλαδὴ μὲ τὸν ἴδιο φαινότυπο, ἡ θεραπευτικὴ ἀγωγή θὰ βασίζεται καὶ στὸ γενετικὸ ὑπόστρωμα κάθε ἀτόμου, δηλαδὴ στὸ γονότυπο (30-33).



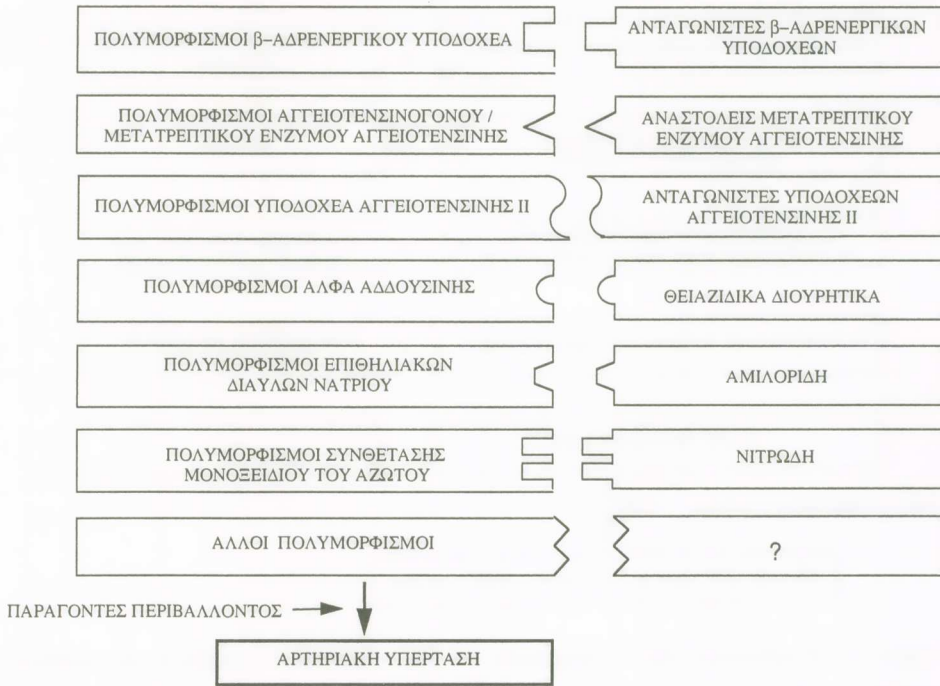
ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ
ΣΥΜΦΟΡΗΤΙΚΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ
ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ

Η ΙΔΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ
ΓΙΑ ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Σχήμα 12. Παρά την πρόοδο που έχει γίνει, η θεραπεία παραμένει μέχρι σήμερα εμπειρική και όλοι οι ασθενείς με την ίδια νοσολογική οντότητα θεραπεύονται με τον ίδιο τρόπο. Είναι δηλαδή σαν να έχουμε το ίδιο μέγεθος σακακιού για όλα τα άτομα ασχέτως σωματικού μεγέθους.

Σήμερα, είναι γνωστό, ότι η αρτηριακή υπέρταση μπορεί να οφείλεται σε πολυμορφισμό ενός ή περισσότερων γονιδίων (Σχήμα 13). Ασθενείς με πολυμορφισμό των β-αδρενεργικών υποδοχέων, που προκαλούν ευαισθησία αυτών, ενδεχομένως θα ωφεληθούν περισσότερο αν αντιμετωπιστούν με φάρμακα που αποκλείουν τους υποδοχείς αυτούς. Αντίθετα, σε ασθενείς με πολυμορφισμό του αγγειοτενσινογόνου ή του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, στους οποίους τα επίπεδα του μετατρεπτικού ενζύμου είναι υψηλά, τα φάρμακα έκλογής θα είναι αυτά που θα αποκλείουν το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης. Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, ίσως, δίνουν καλύτερα αποτελέσματα σε ασθενείς με πολυμορφισμό των αντίστοιχων υποδοχέων, που προκαλεί ευαισθησία εις αυτούς. Η χορήγηση διουρητικών, νιτροδών ή άλλων φαρμάκων θα εξαρτηθεί επίσης από την ύπαρξη πολυμορφισμών. Φυσικά παράγοντες του περιβάλλοντος που δυνατόν να επιδεινώνουν την αρτηριακή υπέρταση, όπως η μεγάλη κατανάλωση άλατος, ή έλλειψη άσκησης, ή παχυσαρκία κ.ά., θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν και να αντιμετωπίζονται ανάλογα.

ΦΑΡΜΑΚΟΓΕΝΕΤΙΚΗ: ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΕΩΣ

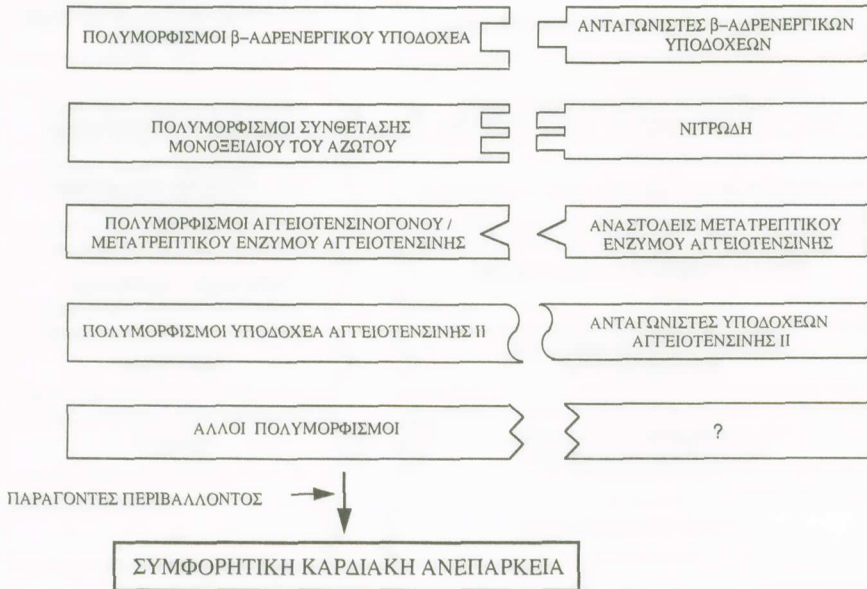


Σχήμα 13. Ο καθορισμός των πολυμορφισμών που έχουν σχέση με την εμφάνιση της αρτηριακής υπέρτασης και η θεραπεία της με φάρμακα που έχουν άμεση δράση σε αυτούς τους πολυμορφισμούς θα δώσει τα καλύτερα αποτελέσματα.

Πολυμορφισμοί που έχουν σχέση με την καρδιακή ανεπάρκεια είναι αυτοί των β-αδρενεργικών υποδοχέων, της συνθετάσης του μονοξειδίου του άζωτου, του αγγειοτενσινογόνου, του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II και άλλοι (Σχήμα 14). Θεραπεία που θα αποδώσει θα είναι αυτή που πρωταρχικά θα έχει ως στόχο τους υποκείμενους, της αντίστοιχης νόσου, πολυμορφισμούς.

Πολυμορφισμοί που έχουν σχέση με την αθηρωσκλήρωση των στεφανιαίων αρτηριών είναι των β-αδρενεργικών υποδοχέων, του αγγειοτενσινογόνου, του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, του γλυκοπρωτεϊνικού υποδοχέα της μεμβράνης των αιμοπεταλίων, της συνθετάσης του μονοξειδίου του άζωτου, της στρομελυσίνης, της χολεστερυλ-τρανσφεράσης κ.ά. (Σχήμα 15). Στις περιπτώσεις αυτές η φαρμακευτική θεραπευτική αντιμετώπιση θα

ΦΑΡΜΑΚΟΓΕΝΕΤΙΚΗ: ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΥΜΦΟΡΗΤΙΚΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

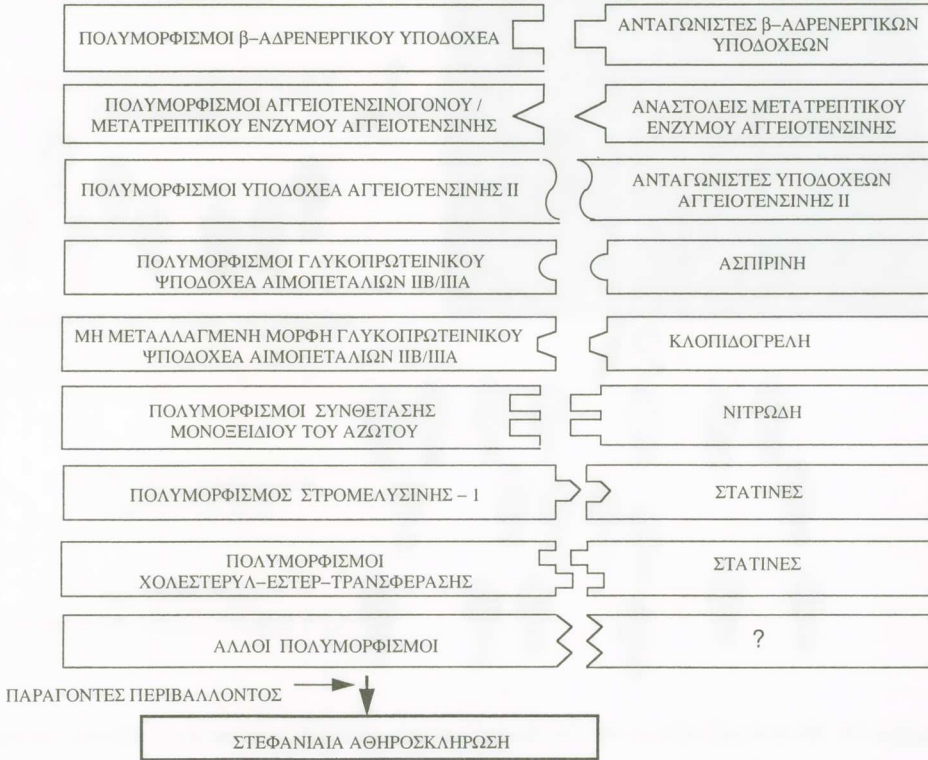


Σχήμα 14. Ο καθορισμός των πολυμορφισμών που έχουν σχέση με την εμφάνιση της καρδιακής ανεπάρκειας και η θεραπεία της με φάρμακα που έχουν άμεση δράση σε αυτούς τους πολυμορφισμούς θα δώσει τα καλύτερα αποτελέσματα.

πρέπει να είναι ανάλογη. Θεραπεία με ασπιρίνη π.χ. θα δώσει καλύτερα αποτελέσματα σε ασθενείς με πολυμορφισμό $PI^{A1/A2}$ της γλυκοπρωτεΐνης IIb-IIIa της μεμβράνης των αιμοπεταλίων, ενώ σε άτομα με $PI^{A1/A2}$ πολυμορφισμό ή κλοπιδογρέλη (Plavix) και όχι η ασπιρίνη θα είναι η ενδεδειγμένη θεραπεία. Θεραπεία υποκατάστασης με οίστρογόνα, μετά την έμμηνοπαυση, ενδεχομένως θα ωφελήσει ασθενείς με $PI^{A1/A2}$ και πιθανόν να είναι επιβλαβής σε ασθενείς με $PI^{A1/A2}$ πολυμορφισμό. Επίσης, θεραπεία με στατίνες θα δώσει καλύτερα αποτελέσματα σε ασθενείς με πολυμορφισμό της στρομελυσίνης και της χολυστερυλτρανσφεράσης, ενώ θεραπεία με νιτρώδη είναι πιο ενδεδειγμένη σε ασθενείς με πολυμορφισμό συνθετάσης μονοξειδίου του άζωτου.

Στο προσεχές μέλλον θα είναι δυνατό να καθορισθεί εύκολα το γενετικό υπόστρωμα κάθε ανθρώπου. Θα είναι δυνατόν να καθορισθούν εκ των προτέρων ασθενείς που δεν θα ανταποκριθούν, θα έχουν ανεπιθύμητες ενέργειες, ή θα απαντήσουν ευνοϊκά στη θεραπεία που πρόκειται να εφαρμοσθεί. Κατ' αυτόν τον τρόπο θα επιτευχθεί το άριστο

ΦΑΡΜΑΚΟΓΕΝΕΤΙΚΗ: ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΕΩΣ

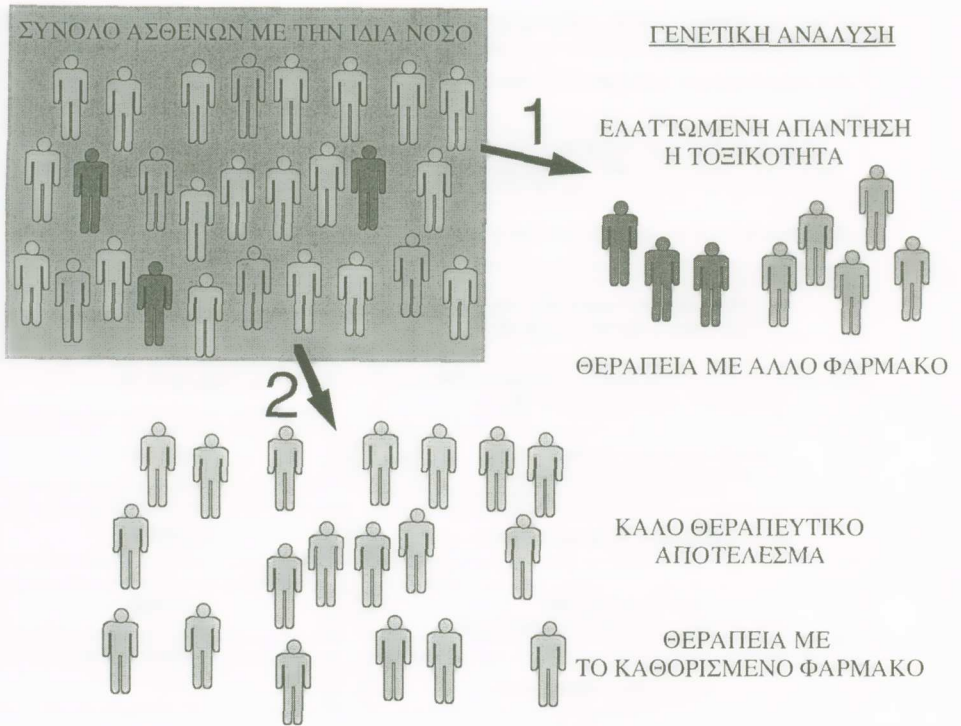


Σχῆμα 15. Ὁ καθορισμὸς τῶν πολυμορφισμῶν πού ἔχουν σχέση με τὴν ἔμφανση καὶ ἐξέλιξη τῆς στεφανιαίας νόσου καὶ ἡ θεραπεία της με φάρμακα πού ἔχουν ἄμεση δράση στοὺς πολυμορφισμοὺς αὐτοὺς θά δώσει τὰ καλύτερα ἀποτελέσματα.

θεραπευτικὸ ἀποτέλεσμα χωρίς ἀνεπιθύμητες ἐνέργειες (Σχῆμα 16).

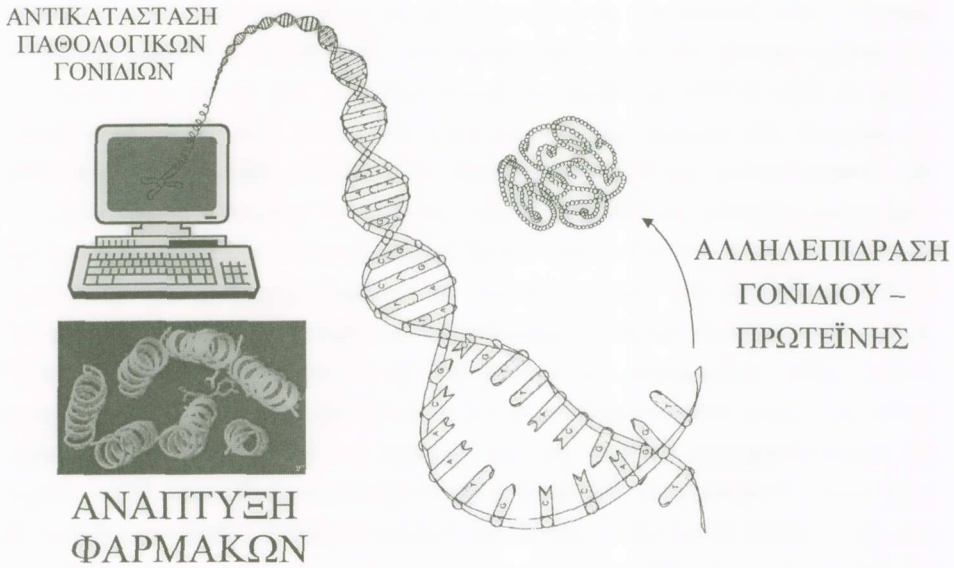
Ἡ φαρμακογενετική, ἐπίσης, θά βοηθήσει στή σύνθεση νέων φαρμάκων. Μέχρι πρόσφατα, ἡ γνώση τῆς δομῆς τῶν πρωτεϊνῶν περιοριζόταν μόνο σέ μερικὲς ἑκατομτᾶδες. Σήμερα, με τὴ μελέτη τῆς ἀλληλοεξάρτησης μεταξύ γονιδίου-σύνθεσης-δομῆς πρωτεΐνης (proteomics), ὁ ἀριθμὸς αὐτὸς ἔχει αὐξηθεῖ σέ ἀρκετὲς χιλιάδες. Ἡ μελέτη τῆς δομῆς καὶ τῶν πολυμορφισμῶν διαφόρων πρωτεϊνῶν, πολλὲς ἀπὸ τίς ὁποῖες ἀποτελοῦν ἔνζυμα ἢ ὑποδοχεῖς φαρμάκων, θά βοηθήσει στή σύνθεση νέων καὶ ἀπόλυτα ἐξειδικευμένων φαρμάκων (Σχῆμα 17).

Μετὰ ἀπὸ ὅλες αὐτὲς τίς ἐξελίξεις γεννᾶται τὸ ἐρώτημα: ποῖος θά εἶναι ὁ ρόλος τοῦ κλινικοῦ ἱατροῦ; Ἡ τέχνη, δηλαδή ἡ κλινικὴ ἐμπειρία ὅπως τὴ δίδαξε ὁ



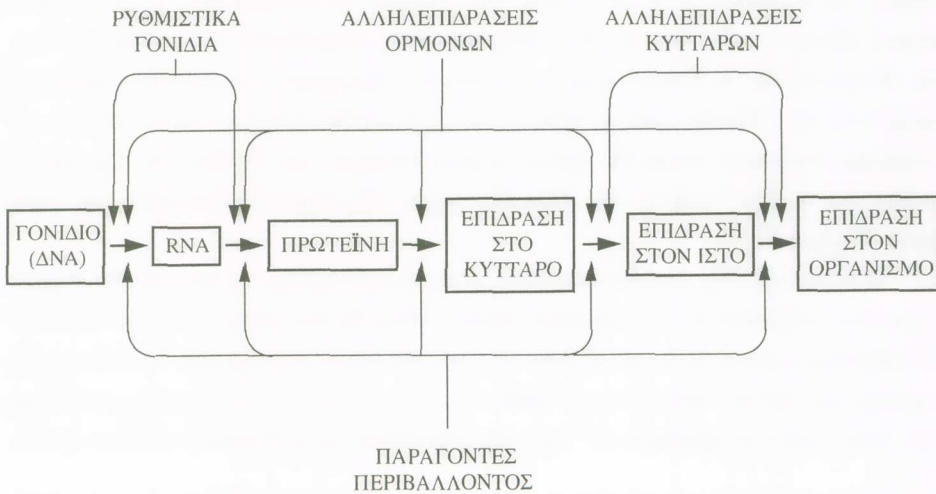
Σχήμα 16. Με γενετική ανάλυση θα είναι δυνατόν να καθορισθούν εκ τῶν προτέρων ασθενεῖς πού θά ἐμφανίσουν ἀνεπιθύμητες ἐνέργειες, δὲν θά ἀπαντήσουν, ἢ θά ἔχουν καλὸ θεραπευτικὸ ἀποτέλεσμα σὲ συγκεκριμένη θεραπεία.

Ἴπποκράτης, δὲν θά ὑπάρχει καί θά ἐπικρατήσουν μόνο ἡ τεχνολογία κι ἡ ἐπιστήμη; Νομίζω ὄχι. Πιστεύω μάλιστα πῶς ὁ ρόλος τῆς τέχνης, δηλαδή τῆς κλινικῆς ἐμπειρίας, θά εἶναι ἀκόμα μεγαλύτερος ἀπὸ ὅ,τι εἶναι σήμερᾶ. Αὐτὸ θά συμβεῖ, γιατί μιὰ γενετικὴ μετάλλαξη ἢ ἓνας πολυμορφισμὸς δὲν δίνουν πάντα τὸ ἴδιο κλινικὸ ἀποτέλεσμα, δηλαδή ὁ ἴδιος γονότυπος δὲν δίνει πάντα τὸν ἴδιο φαινότυπο. Ρυθμιστικὰ γονίδια, ἀλληλεπίδραση μεταξύ ὁρμονῶν, ἀλληλεπίδραση μεταξύ κυττάρων, καθὼς καὶ διάφοροι παράγοντες τοῦ περιβάλλοντος εἶναι δυνατόν νὰ ἐπηρεάσουν σημαντικὰ τὴν κλινικὴ εἰκόνα (Σχήμα 18). Ὁ καθορισμὸς τῶν κλινικῶν ἐκδηλώσεων, δηλαδή τοῦ φαινότυπου, ἀπαιτεῖ ἐπισταμένη καὶ συστηματικὴ κλινικὴ παρατήρηση. Ὁ καθορισμὸς αὐτός, ἐκτὸς ἀπὸ τὴν ἐπισταμένη ἔρευνα, ἀπαιτεῖ καὶ διορατικότητα ἀπὸ τὸν κλινικὸ καὶ βασικὸ ἐρευνητῆ. Τόσο ὁ βασικὸς ὅσο καὶ ὁ κλινικὸς



Σχήμα 17. Η φαρμακογενετική θα βοηθήσει στη σύνθεση φαρμάκων απόλυτα εξειδικευμένων για μία συγκεκριμένη πάθηση.

Ο ΣΥΝΘΕΤΟΣ ΧΑΡΑΚΤΗΡΑΣ ΤΗΣ ΦΑΙΝΟΤΥΠΙΚΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΕΝΟΣ ΓΟΝΙΔΙΟΥ



Σχήμα 18. Φαίνεται ο σύνθετος χαρακτήρας που υπάρχει μεταξύ γονιδίου και φαινοτυπικές εκφράσεις (σχηματική παράσταση).

έρευνητής είναι απαραίτητο να κατανοούν και να προβλέπουν την αλληλοεξάρτηση που υπάρχει μεταξύ γονότυπου και φαινότυπου. Έπί πλέον, ο κλινικός έρευνητής πρέπει να είναι σε θέση να οδηγεί τον βασικό έρευνητή στη σωστή κατεύθυνση για την έρμηνεία των κλινικών φαινομένων, γιατί μόνο αυτός έχει την απόλυτη γνώση της κλινικής εικόνας και των προβλημάτων του άσθενους. Μόνο με αυτό τον τρόπο ο έρευνητής, κλινικός και βασικός, θα είναι σε θέση να καθορίσει πώς ακριβώς λειτουργούν τα γονίδια του οργανισμού και να προσδιορίσουν το σύνθετο χαρακτήρα και τις αλληλεπιδράσεις που υπάρχουν μεταξύ φαινοτυπικής έκφρασης και του γονιδίου. Ένω η βασική έρευνα θα δώσει απάντηση σε έρωτήματα που προέκυψαν από την κλινική πράξη, η εφαρμογή της γνώσης που προκύπτει από τη βασική έρευνα θα πρέπει να περάσει από το μικροσκόπιο του κλινικού έρευνητή. Η κλινική εφαρμογή της φαρμακογενετικής θα θέσει νέα έρωτηματικά που η απάντησή τους θα αναζητηθεί τόσο στο πειραματικό όσο και στο εργαστήριο βασικής έρευνας. Μόνο, έπομένως, με τη στενή συνεργασία κλινικού και βασικού έρευνητή ή βιοϊατρική έρευνα θα στεφθεί από έπιτυχία. Η συνεργασία αυτή θα πρέπει να είναι στενή, συνεχής και συντονισμένη, ίσως πιό στενή από τη συνεργασία που χρειάστηκε, για να υλοποιηθεί η έπιτυχημένη μετάβαση του ανθρώπου στη σελήνη.

Ο κλινικός ιατρός, όπως στο παρελθόν αλλά και σήμερα, κατά τον ίδιο τρόπο και στο μέλλον θα πρέπει να βασίζεται τη θεραπευτική άγωγή του άσθενους στην κλινική του έμπειρία, στην επιστημονική του γνώση και στην τεχνολογία. Δέν θα πρέπει να χάνει την έπαφή του με τον άσθενή. Δέν θα πρέπει, άντι να θεραπεύει τον άσθενή, να θεραπεύει μόνο τα γονίδια. Το ιστορικό, το οικογενειακό ιστορικό και η κλινική εξέταση του άσθενους, σε συνδυασμό με την τεχνολογία της έποχής, θα πρέπει να αποτελούν τη βασική αρχή πριν από την εφαρμογή οποιασδήποτε θεραπευτικής άγωγής. Έπειδή όμως η θεραπευτική άγωγή θα πρέπει να βασίζεται και στο γονότυπο, ο κλινικός ιατρός θα πρέπει να είναι ενήμερος για τις εξελίξεις της τεχνολογίας και να έχει γνώσεις των βασικών αρχών της μοριακής βιολογίας και γενετικής (Σχήμα 19).

Η εισαγωγή της φαρμακογενετικής στην κλινική πράξη όχι μόνο δέν θα απομακρύνει τον ιατρό από το Έπιοκρατικό πνεύμα αλλά θα τον φέρει πιό κοντά εις αυτό. Η φαρμακογενετική θα δώσει τη δυνατότητα στον ιατρό να εφαρμόζει θεραπεία χωρίς παρενέργειες για το καλό μόνο του άσθενους, όπως τονίζει ο Έπιοκράτης στον ύρκο του: «διαιτήμασί τε χρήσομαι επ' ώφελείη καμόντων κατά δύναμιν και κρίσιν έμήν».

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΩΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ



Σχήμα 19. Η θεραπεία των ασθενών πρέπει να βασίζεται στο ιστορικό, στο οικογενειακό ιστορικό, στην κλινική εξέταση, στα συμπτώματα του ασθενούς και όχι μόνο σε γενετική ανάλυση.

REFERENCES

1. Στάκος Δ., Μπουντούλας Χ. Φαρμακογενετική στην καρδιολογία. Hell J Cardiol 2002; 43:1-15.
2. Johnson JA. Drug target pharmacogenomics: An overview. Am J Pharmacogenomics 2002; 1:1175-2203.
3. Evans WE, Johnson JA. Pharmacogenomics. The inherited basis for interindividual differences in drug response. Ann Rev Hum Genet 2001; 2:9-39.
4. Jaffe B. Crucibles-The stories of great chemists. The World Publishing Company, Cleveland and New York 1942: pp. 175-198.
5. Carson PEF, Flanagan CL, Ickes CE, Alving AS. Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes. Science 1956; 124:484-485.
6. Watson JD, Crick FHC. A Structure for deoxyribose nucleic acid. Nature 1953; 171:737-738.
7. Stoneking M. Single nucleotide polymorphisms. From the evolutionary past. Nature. 2001; 15:821-822.

8. Spielberg SP. N-Acetyltransferases: pharmacogenetics and clinical consequences of polymorphic drug metabolism. *J Pharmacokinetics Biopharmaceutics* 1996; 24:509-519.
9. Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ, Daly AK. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet* 1998; 353:717-719.
10. Pianezza ML, Sellers EM, Tyndale RF. Nicotine metabolism defect reduces smoking. *Nature* 1998; 393:750.
11. Gaillard I, Clauser E, Corvol P; Structure of the human angiotensinogen gene; *DNA* 1989; 8:87-99.
12. Caulfield M, Lavender P, Farrall M, et al. Linkage of the angiotensinogen gene to essential hypertension. *NEJM* 1994; 330:1629-33.
13. Hingorani AD, Haiyan J, Stevens PA, Hopper R, Dickerson EC, Brown MJ. Renin-angiotensin system gene polymorphisms influence blood pressure and the response to angiotensin converting enzyme inhibition. *J Hypertens* 1995; 13:1602-1609.
14. Inoue I, Nakajima T, Williams CS, Quakenbush J, Puryear R, Powers M, et al. A nucleotide substitution in the promoter of human angiotensinogen is associated with arterial hypertension and affects basal transcription in vitro. *J Clin Invest* 1997; 99:1786-1797.
15. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half of the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990; 86:1343-1346.
16. Cambien F, Poirier O, Lecerf L, Evans A, Cambou JP, Arveiler D, et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 1992; 359:641-644.
17. Pinto YM, van Gilst WH, Kingma JH, Schunkert H. Deletion-type allele of angiotensin converting enzyme gene is associated with progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction. Captopril and Thrombolysis Study Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:1622-1626.
18. Andersson B, Sylven C. The DD genotype of the ACE-gene is associated with increased mortality in idiopathic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:162-167.
19. Sasaki M, Oki T, Iuchi A, Tabata T, Yamada H, Manabe K, et al. Relation between the angiotensin converting enzyme gene polymorphism and the effects of enalapril on left ventricular hypertrophy and impaired diastolic filling in essential hypertension: M-Mode and pulsed doppler echocardiographic studies. *J Hypertens*

- 1996; 14:1403-1408.
20. Benetos A, Cambien F, Gautier S, Ricard S, Safar M, Laurent S, et al. Influence of the angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism on the effects of perindopril and nitredipine on arterial stiffness in hypertensive individuals. *Hypertension* 1996; 28:1081-1084.
 21. Furuya K, Yamaguchi E, Hirabayashi T, Itoh A, Hizawa N, Ohnuma N, et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and susceptibility to cough. *Lancet* 1994; 343:354.
 22. Mukae S, Aoki S, Itoh S, Iwata T, Ueda H, Katagiri T, Bradykinine B2 receptor gene polymorphism is associated with angiotensin converting enzyme inhibitor-Related Cough. *Hypertension* 2000; 36:127-11137.
 23. Yang-Feng TL, Xue FY, Zhong WW, Cotecchia S, Frielle T, Canon MG, et al. Chromosomal organization of adrenergic receptors genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:1516-1520.
 24. Borjesson M, Magnusson Y, Hjalmarson A, Andersson B. A novel polymorphism in the gene coding for the beta (1)-adrenergic receptor is associated with survival in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21:1853-1858.
 25. Humma LM, Puckett BJ, Richardson HE, et al. Effects of beta1-drenoreceptor polymorphisms on resting hemodynamics in patients undergoing diagnostic testing for ischemia. *Am J Cardiol*. 2001; 88: in press.
 26. Nurden AT. Polymorphisms of human platelet membrane glycoproteins: structure and clinical significance. *Thromb Haemost* 1995; 74; 345-351.
 27. Cook GE, Bray PF, Hamlington J, Goldschmidt -Clermont PJ. P1A2 polymorphism and efficacy of aspirin. *Lancet* 1998; 351:1253.
 28. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*. 1998; 280:605-613.
 29. Boudoulas KD, Cook GE, Roos CM, Bray PF, Goldschmidt -Clermont PJ. The P1A polymorphism of Glycoprotein IIIa functions as a modifier for the effect of estrogen on platelet aggregation. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125:112-115.
 30. Kalow W. Perspectives in pharmacogenetics. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125:77-80.

SUMMARY

Beneficial and side effects of pharmacologic agents may vary considerably from person to person. Genetically determined differences in drug metabolism or sensitivity of enzymes or receptors via which pharmacologic agents provide their action play important role.

Several gene polymorphisms are now identified and found to be associated with differences in response to drugs. Polymorphisms of angiotensinogen, angiotensin converting enzyme (ACE), or angiotensin receptor (T1) genes are associated with response to ACE inhibitors. Polymorphisms of the β -adrenergic receptors gene are associated with different response to β -blockers. Polymorphisms of GP IIb/IIIa platelet receptor affect platelets aggregation, platelet response to aspirin, or estrogen. Pharmacogenomics will enhance the ability of clinicians to individualize drug therapy based on genetic factors.