



Farmakogenetika antiretrovirusnih lekova

Pharmacogenetics of antiretroviral drugs

Gordana Dragović*, Leposava Grbović*, Djordje Jevtović†

*Institut za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju, †Centar za HIV/AIDS, Institut za infektivne i tropske bolesti „Dr Kosta Todorović“, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

Ključne reči:

hiv; antiretrovirusni lekovi; lečenje, ishod; farmakogenetika; polimorfizam, genetički.

Key words:

hiv; anti-retroviral agents; treatment outcome; pharmacogenetics; polymorphism, genetic.

Uvod

Sindrom stečene imunodeficijencije (na francuskom *syndrome d'immuno-déficience acquise* – SIDA ili na engleskom *acquired immunodeficiency syndrome* – AIDS) predstavlja terminalni stadijum hronične infekcije izazvane virusom humane imunodeficijencije (*human immunodeficiency virus* – HIV).

Osvrtom na hronologiju višedecenijske borbe protiv AIDS-a, prepoznaju se fascinantni rezultati bazičnih biomedicinskih nauka u lečenju ove infekcije. Opsežna virusološka, imunološka, farmakološka i klinička istraživanja, brže i efikasnije nego ikada ranije u istoriji farmakoterapije, dovela su do sinteze antiretrovirusnih lekova.

Hronološki posmatrano, 1981. godine opisani su prvi klinički slučajevi do tada nepoznate bolesti, a već 1983. godine Barre-Sinoussi i sar.¹ izolovali su „novi“ virus nazvan T-limfotropni humani retrovirus (*lymphadenopathy associated virus* – LAV), danas poznat pod nazivom HIV, koji je prepoznat kao izazivač AIDS-a. Od tada je trebalo da prođu četiri godine do sinteze prvog [zidovudin (AZT)] i još celih pet godina do sinteze drugog, [didanozin (ddl)] antiretrovirusnog leka. Primena pomenutih antiretrovirusnih lekova u vidu monoterapije vrlo brzo se pokazala nedovoljno efikasnom i neadekvatnom zbog kratkotrajnog kliničkog poboljšanja i visoke stope morbiditeta i mortaliteta od AIDS-a². Tek od 1996. godine blesnula je „nada spasa“, sa uvođenjem kombinovane visokoaktivne antiretrovirusne terapije (*highly active antiretroviral therapy* – HAART), odnosno kombinacije 3–4 antiretrovirusna leka različitog mehanizma dejstva³.

Danas HAART najčešće čine kombinacije dva leka iz grupe nukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze (NIRT) sa jednim lekom iz grupe proteaznih inhibitora (PI) – 2 NIRT+1 PI. Međutim, podjednako je efikasna i kombinacija dva leka iz grupe NIRT sa jednim nenukleozidnim inhibito-

rom reverzne transkriptaze (NNIRT) – 2 NIRT+1 NNIRT, na koji način se PI „štede“ za kasnije faze lečenja. Primenom HAART-a postiže se maksimalna i dugotrajna supresija replikacije HIV-a, što dovodi do značajnog usporavanja progresije bolesti, boljeg kvaliteta života i, što je najvažnije, do produženja životnog veka bolesnika sa HIV infekcijom⁴.

U poslednjih nekoliko godina primenjuje se nova strategija „pojačavanja“ dejstva PI sa ciljem da se poveća njihova terapijska efikasnost. Strategija „pojačavanja“ podrazumeva modifikaciju farmakokinetike PI dodavanjem malih doza (100 mg/dan) ritonavira (RTV) koji inhibiše enzim citohrom P450 3A (CYP3A) u jetri. Na ovaj način značajno se produžava poluživot svih PI, pa se danas, prema važećim smernicama za racionalnu antiretrovirusnu terapiju, RTV koristi isključivo za „pojačavanje“ dejstva ostalih lekova iz grupe PI. Zbog istovremene primene sa RTV, proteazni inhibitori mogu se primenjivati dva puta ili čak jednom dnevno, što olakšava njihovu svakodnevnu primenu^{5,6}.

Među savremenim protokolima kombinovane primene antiretrovirusne terapije postoji i tzv. terapija „spasavanja“ (*salvage*) koja podrazumeva primenu svih poznatih klasa lekova u situacijama kada sve prethodne terapijske opcije nisu bile efikasne⁴.

Za sada je u svetu registrovano ukupno 25 antiretrovirusnih lekova, klasifikovanih u pet grupa koje deluju na različitim nivoima replikacionog ciklusa HIV-a:

1. NIRT: AZT, zalcitabin, ddl, stavudin, lamivudin, abakavir, emtricitabin i tenofovir.
2. NNIRT: nevirapin, delavirdin, efavirenz i etravirin.
3. PI: sakvinavir, RTV, indinavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, fosamprenavir, atazanavir, tipranavir i darunavir.
4. Inhibitori fuzije HIV-a: enfuvirtid (klasični inhibitor fuzije) i maravirok (antagonista CCR5 receptora).
5. Inhibitori virusne integreze: reltegravir.

Doživotna terapija jednom kombinacijom različitih antiretrovirusnih lekova nije moguća, pre svega zbog toksičnosti i razvoja rezistencije HIV-a na antiretrovirusne lekove, pa kod mnogih bolesnika „magija“ HAART-a više „ne deluje“. Pad mortaliteta i morbiditeta od AIDS-a poslednjih godina dostigao je plato koji se i dalje održava, ali i nagoveštava da je i najoptimističiji scenario o efikasnosti HAART-a još uvek daleko od težnje bolesnika i njihovih lekara da se sa HIV-om „normalno“ živi².

Terapijska efikasnost i interindividualni odgovor na propisanu visoko aktivnu antiretrovirusnu terapiju

Iako je primena HAART-a dovela do značajnog sniženja morbiditeta i mortaliteta, dosadašnja iskustva otkrivaju i njene nedostatke. Neophodno višegodišnje svakodnevno uzimanje velikog broja različitih lekova sa širokim spektrom neželjenih efekata, pri čemu neki od njih mogu imati fatalan ishod, uz pojavu neželjenih interakcija sa drugim lekovima i hranom, čine ovaj koncept lečenja vrlo komplikovanim za bolesnika, ponekad sa negativnim uticajem na kvalitet života. Pored toga, vremenom se razvija rezistencija virusa na pojedine klase antiretrovirusnih lekova, što dodatno otežava i sužava izbor lekova za naredne kombinacije. Kao posledica velike mutagene sposobnosti HIV-a, u prisustvu leka ili pojedinih lekova u plazmi dolazi do selekcije rezistentnog kvazisoja HIV-a koji, potom, može i da prevlada. Akumulacija mutacija dovodi ne samo do rezistencije na jedan lek, već i do unakrsne rezistencije na većinu ili čak na sve lekove istog mehanizma dejstva⁷⁻⁹.

I pored poznavanja svih faktora važnih za postizanje uspešnog terapijskog ishoda, sve češće smo suočeni sa činjenicom da je HAART neuspešan kod određenog broja bolesnika koji redovno i pravilno uzimaju konvencionalne terapijske doze, a pritom nemaju problem rezistencije virusa na lekove¹⁰. Istovremeno, kod nekih bolesnika sa dobrim terapijskim odgovorom na HAART registruju se teški neželjeni efekti koji se ne javljaju kod drugih bolesnika koji koriste iste doze istih antiretrovirusnih lekova¹¹. Zbog ovih problema otvorila se mogućnost da farmakokinetika praćenja (istraživanja) HAART-a postanu deo rutinske kliničke prakse¹². Rezultati farmakokinetičkih istraživanja ukazuju na ogromne interindividualne varijacije koncentracija antiretrovirusnih lekova u plazmi kod primene standardnih, preporučenih dnevnih doza ovih lekova. Farmakokinetika varijabilnost utiče ne samo na terapijski ishod, već i na pojavu neželjenih i toksičnih efekata antiretrovirusnih lekova^{10,12}.

Zasada je utvrđeno da na farmakokinetičke faktore mogu da utiču individualne karakteristike samog bolesnika [pol, godine starosti, telesna masa, indeks telesne mase (BMI), trudnoća, rasna i etnička pripadnost, način ishrane, konzumiranje alkohola i narkotika, očuvanost funkcije kardiovaskularnog, hepatičkog, renalnog i gastrointestinalnog sistema], kao i prisustvo istovremenih infekcija [hepatitis C virusna (HCV) infekcija, hepatitis B virusna (HBV) infekcija, kao i infekcija izazvana *Mycobacterium tuberculosis*]¹³. I sama genetička struktura bolesnika, prevashodno polimorfizmi gena odgovornih za metabolizam i transport antiretrovirusnih lekova, takođe, mogu da utiču na interindividualne varijacije u terapijskom odgovoru na propisani HAART¹⁴.

Uticaj genetičkih polimorfizama na terapijsku efikasnost visokoaktivne antiretrovirusne terapije

Interesovanje za uticaj genetičkih polimorfizama na terapijsku efikasnost različitih grupa lekova počelo je da raste sredinom devedesetih godina prošlog veka. Naime, već 1990. godine započet je projekat pod nazivom *Human genome project*, čiji cilj je bio da se do 2005. godine izvrši mapiranje humanog genoma radi boljeg razumevanja genetičkih faktora u nastanku i razvoju pojedinih bolesti. Istraživanja podstaknuta mapiranjem humanog genoma ubrzala su otkrića genetičkih varijacija koje utiču na terapiju određenih bolesti, kao i razvoj novih lekova. Zahvaljujući dostignućima biotehnologije rad na mapiranju humanog genoma završen je znatno pre postavljenog roka¹⁵.

Genetički polimorfizmi su izraz normalne raznolikosti u naslednoj osnovi čoveka. Postoje tri osnovna tipa genetičkih polimorfizama: pojedinačni nukleotidni polimorfizmi (PNP), polimorfizmi broja uzastopnih ponovaka i deleciono/insercioni polimorfizmi. Od svih navedenih, najčešći polimorfizmi su PNP koji predstavljaju varijacije pojedinačnih nukleotida, odnosno adenina (A), timina (T), citozina (C) i gvanina (G) na specifičnom lokusu među parovima homologih hromozoma jedinki iste vrste¹⁵. Kada se dva sekvencirana fragmenta DNK različitih individua iste vrste razlikuju samo za jedan nukleotid (npr. AAGCCTA→AAGCTTA), tada se govori o PNP i smatra se da postoje dva tipa alela: tip C i tip T¹⁵.

U poslednjih nekoliko godina rezultati farmakogenetičkih istraživanja ukazuju na to da postojanje PNP ima značajan uticaj na terapijsku efikasnost antiretrovirusnih lekova. Pokazano je da na terapijsku efikasnost antiretrovirusnih lekova mogu da utiču polimorfizmi gena koji su odgovorni za njihov metabolizam i transport¹⁶⁻¹⁸.

Pojedinačni nukleotidni polimorfizmi gena odgovornih za sintezu enzima uključenih u metabolizam antiretrovirusnih lekova

U humanoj populaciji citohrom P450 ima ključnu ulogu u biotransformaciji velikog broja lekova, uključujući i antiretrovirusne lekove. Do sada je kod čoveka otkriveno 57 različitih CYP izoenzima, od čega su za metabolizam antiretrovirusnih lekova važni: CYP3A4, 3A5, 2B6 i manje važni: 2C9, 2C19, 2D6 i 2E1^{19,20}.

Pojedinačni nukleotidni polimorfizmi gena koji kodiraju sintezu CYP450 enzima mogu da dovedu do promene funkcije ovog enzimskog sistema. Izmenjena funkcija CYP450 posledično utiče na varijabilnost koncentracije antiretrovirusnih lekova u plazmi, što dalje utiče na terapijski odgovor i pojavu neželjenih efekata ovih lekova^{21,22}.

Polimorfizam gena CYP3A4

Izoenzim CYP3A4 predstavlja glavnu izoformu familije CYP3A, koja je od svih humanih izoenzima CYP najviše ispitana do sada. Proenzim CYP3A4 metaboliše više od 50% svih postojećih grupa lekova, uključujući i antiretrovirusne lekove, kao što su delavirdin, sakvinavir, indinavir, RTV, nelfinavir, i drugi. Interindividualna varijabilnost u ekspresiji

enzima CYP3A4 vrlo je velika, što dovodi do interindividualnih razlika u dispoziciji lekova koji su supstrat CYP3A4²³.

Sintezu enzima CYP3A4 kodira istoimeni gen, lociran na hromozomu 7q21, koji se sastoji od trinaest egzona. Unutar gena za CYP3A4 opisano je dvadesetak mutiranih alela koji se u populaciji belaca pojavljuju s učestalošću do 7%; međutim, tek je za manji broj potvrđeno da modifikuju funkciju enzima. Najznačajniji i zasada najbolje proučen polimorfizam u genu CYP3A4 je polimorfizam A > G na poziciji -392, na kojoj se umesto adenina (A) može naći guanin (G). Kada je na poziciji -392 na genu CYP3A4 A, tada govorimo o normalnom (tj. nemutiranom) obliku gena, a ukoliko je na istoj poziciji G, tada je reč o mutiranom obliku gena. Ovaj polimorfizam je u regionu 5'UTR gena CYP3A4, nekodirajućoj promotorskoj regiji. On se označava kao CYP3A4*1B i povezan je sa pojačanom aktivnošću enzima CYP3A4²³.

Farmakogenetička istraživanja ukazuju na to da je PNP direktna posledica ne samo rasne, već i etničke pripadnosti. Tako je u populaciji Afroamerikanaca („Black Americans“) prisutan mutirani oblik gena CYP3A4, kao najčešći oblik, usled čega se smanjuje klirens pojedinih antiretrovirusnih lekova²⁴.

U tabeli 1 navedeni su geni CYP, PNP geni odgovorni za metabolizam i njihov uticaj na farmakokinetiku, odnosno farmakodinamiku antiretrovirusnih lekova.

ispituje. Do sada je nađen veliki broj različitih alela gena CYP3A5, ali su mnoge otkrivene mutacije nefunkcionalne. Samo su retki polimorfizmi funkcionalni, odnosno imaju značajan uticaj na funkciju izoenzima CYP 3A5, kao što je PNP na poziciji 6986 u genu CYP 3A5²³. Pomenuti PNP utiče na pojavu povišenih vrednosti atazanavira u plazmi i posledičnu pojavu hiperbilirubinemije i žutice. Isti PNP takođe utiče na povišenje vrednosti efavirenza u plazmi i pojavu neželjenih efekata od strane centralnog nervnog sistema (CNS) (tabela 1).

Rezultati farmakogenetičkih studija međutim, i dalje su prilično oprečni što se tiče mesta i uloge polimorfih gena CYP3A5 u metabolizmu antiretrovirusnih lekova, kao i učestalosti PNP među bolesnicima, pripadnicima različitih rasnih grupa³⁰.

Polimorfizam gena CYP 2B6

Sintezu izoenzima CYP2B6 kodira istoimeni gen lociran na hromozomu 19. Pojedinačni nukleotidni polimorfizmi koji imaju značajan uticaj na farmakokinetiku antiretrovirusnih lekova identifikovani su na egzonu 4 na poziciji 516 i na egzonu 9 na poziciji 1459T²³. Tako na poziciji 516 umesto guanina (G) može se naći timin (T) u genu CYP2B6. Kada je na poziciji 516 u genu CYP2B6 gvanin (G), tada govorimo o normalnom

Tabela 1
Geni citohroma P450 (CYP), i pojedinačni nukleotidni polimorfizmi (PNP) gena odgovornih za metabolizam i njihov uticaj na farmakokinetiku, odnosno farmakodinamiku antiretrovirusnih lekova

Gen	PNP	Lek	Farmakokinetički efekat	Farmakodinamički efekat
CYP2B6	CYP2B6*26 (516G>T)	efavirenz	visoke koncentracije efavirenza u plazmi (preporuka: redukcija doze kod nosilaca CYP2B6*6/*6 i *6/*26)	u direktnoj vezi sa neuropsihijatrijskim komplikacijama; poboljšanje simptoma od strane CNS-a posle redukcije doze ²⁵
CYP2B6	CYP2B6*5 (1459C>T)	efavirenz	nejasan	nejasan ²⁶
CYP2B6	CYP2B6*5 (1459C>T)	nelfinavir	nejasan	nejasan
CYP2B6	CYP2B6*6 (516G>T)	nevirapin	nosioci ovog alela imaju povišene vrednosti nevirapina u plazmi	Porast broja CD4 ćelija i oporavak imunskog sistema ²⁶⁻²⁸
CYP3A4	CYP3A4*1B (-392A>G)	efavirenz	nejasan	nejasan ²⁹
CYP3A4	CYP3A4*1B (-392A>G)	indinavir	snižene vrednosti u plazmi	nejasan ²⁹
CYP3A4	CYP3A4*1B (-392A>G)	nelfinavir	nepoznat	nejasan ²⁹
CYP3A5	CYP3A5*3 (6986A>G)	atazanavir	povišene vrednosti u plazmi	žutica i hiperbilirubinemija ³⁰
CYP3A5	CYP3A5*3 (6986A>G)	efavirenz	povišene vrednosti u plazmi	neželjeni efekti CNS-a ³⁰
CYP3A5	CYP3A5*3 (6986A>G)	indinavir	nepoznat	nejasan
CYP3A5	CYP3A5*3 (6986A>G)	lopinavir/r	nema efekta	nema efekta
CYP3A5	CYP3A5*3 (6986A>G)	nelfinavir	nepoznat	nepoznat
CYP3A5	CYP3A5*3 (6986A>G)	sakvinavir	povišene vrednosti sakvinavira u plazmi	nepoznat

CNS – centralni nervni sistem

Polimorfizam gena CYP3A5

Sintezu CYP3A5 kodira istoimeni gen koji je, takođe, lociran na hromozomu 7q21²³. U poslednjih nekoliko godina funkcionalni polimorfizam na genu CYP3A5 intenzivno se

(tj. nemutiranom) obliku gena. Ukoliko je na istoj poziciji timin (T), tada je reč o mutiranom obliku gena²². Kada je reč o PNP na poziciji 1459 na genu CYP2B6, utvrđeno je da normalni (tj. nemutirani) oblik gena CYP2B6 ima citozin (C) na poziciji 1459, dok mutirani oblik gena ima timin (T) na istoj poziciji²³.

Antiretrovirusni lekovi koji se delom ili u potpunosti metabolišu pod dejstvom CYP2B6 su efavirenz i nevirapin²⁵. Interesantno je da aktivnost izoenzima CYP2B6 može da varira i nekoliko stotina puta među različitim individua²⁵⁻²⁷. Ovaj podatak ukazuje na mogućnost postojanja ogromnih farmakokinetičkih varijacija efavirenza i nevirapina kod različitih individua.

I dalje nije u potpunosti poznat uticaj PNP na poziciji 1459 na egzonu 9 na genu CYP2B6 na minimalne koncentracije u plazmi i na terapijsku efikasnost antiretrovirusnih lekova. Za sada je jedino poznato da PNP na poziciji 516 na egzonu 4 dovodi do pojave visokih koncentracija efavirenza u plazmi²⁷. Zbog pojave neželjenih efekata CNS preporuka je redukcija doze kod nosilaca CYP2B6*6/*6 i *6/*26 (tabela 1).

Polimorfizmi gena odgovornih za sintezu proteina uključenih u transport antiretrovirusnih lekova

Polimorfizmi gena koji kodiraju sintezu transportnih proteina dovode do različitog stepena njihove ekspresije, što dalje utiče na stepen distribucije lekova, koncentracije ovih lekova u plazmi i njihovu terapijsku efikasnost.

Dva najviše izučavana efluksna transportna proteina su P-glikoprotein (Pgp) i protein odgovoran za razvoj rezistencije na veliki broj lekova (*multidrug resistance-associated protein-1* – MRP-1), koji omogućavaju transport antiretrovirusnih lekova iz grupe NNIRT i PI. Sniženje intracelularne koncentracije antiretrovirusnih lekova iz grupe NNIRT i PI izaziva pojačano izbacivanje, tj. efluks ovih lekova iz ćelije pod dejstvom Pgp i MRP-1 efluksnih pumpi, koje se nalaze na i/ili u ćelijskoj membrani^{31,32}.

Polimorfizam gena ABCB1 koji kodira sintezu P-glikoproteina

Transportni proteini imaju važnu ulogu u regulaciji apsorpcije, raspodele i izlučivanja mnogih lekova. Najbolje do sada proučen je Pgp, čiju sintezu kodira gen ABCB1. P-glikoprotein je integralni membranski efluksni protein. Fiziološka uloga ovog transportnog proteina je da zaštiti organizam od različitih citotoksičnih agenasa endogenog i/ili egzo-

genog porekla. Veliki broj lekova su supstrati za Pgp, stoga aktivnost Pgp-a utiče na njihove farmakokinetičke parametre, međusobne interakcije i terapijski efekat. Protein Pgp je prisutan u organima poput creva, placente, bubrega, jetre, pankreasa, testisa, krvnomoždane barijere, limfocita, makrofaga, gde ima ulogu moduliranja bioraspodivnosti leka. Ekspresija Pgp-a u ovim tkivima rezultira sniženom apsorpcijom lekova iz gastrointestinalnog trakta, pojačanom eliminacijom leka putem žuči i putem urina i usporenim ulaskom pojedinih lekova u CNS³¹. Klinički značaj uloge Pgp-a zavisi od njegove lokalizacije, terapijskog indeksa lekova-supstrata i intra-individualne varijabilnosti. S obzirom na varijabilnost, istraživanja polimorfizama gena ABCB1 pokazala su značajnu korelaciju nekih genotipova sa promenama u farmakokinetici i interakcijama klinički važnih lekova poput citostatika, steroida, peptida, blokatora kalcijumskih kanala, antihistaminika, ali i antiretrovirusnih lekova iz grupe NNIRT i PI²³. Danas je sve veći broj pretkliničkih i kliničkih studija čiji rezultati pokazuju da bi polimorfizam gena ABCB1 mogao biti važan pokazatelj u proceni ishoda lečenja velikog broja oboljenja^{33,34}.

Gen ABCB1 lociran je na hromozomu 7q21. Do sada je opisano više mutacija u genu i istražena njihova povezanost s ekspresijom Pgp-a i uticaj na farmakokinetičke parametre mnogih, pa i antiretrovirusnih lekova³¹.

Farmakogenetičkim istraživanjima utvrđeno je da kod različitih individua, nosilaca različitih alela u genu za MDR1, dolazi do različite ekspresije efluksne pumpe Pgp-a u organizmu²³. Uočena je znatna međuetnička razlika u učestalosti pojedinih polimorfizama u genu ABCB1. U populaciji belaca najznačajniji je polimorfizam C3435T na egzonu 26 povezan s polimorfizmom G2677T/A na egzonu 21. Ovaj polimorfizam rezultira znatno izmenjenom funkcijom Pgp-a³⁵. Polimorfizmi u genu MDR1, ne samo da utiču na ekspresiju Pgp-a, već i na koncentracije antiretrovirusnih lekova u plazmi, a samim tim na njihovu terapijsku efikasnost i bezbednost.

U tabeli 2 prikazani su geni MDR1 i genski aleli (PNP) odgovorni za transport, kao i njihov uticaj na farmakokinetiku, odnosno farmakodinamiku antiretrovirusnih lekova.

Tabela 2
Geni MDR1, pojedinačni nukleotidni polimorfizmi (PNP) odgovorni za transport i njihov uticaj na farmakokinetiku, odnosno farmakodinamiku antiretrovirusnih lekova

Gen	PNP	Lek	Farmakokinetički efekat	Farmakodinamski efekat
MDR1 (ABCB1)	2677 G>T	atazanavir	nepoznat	nepoznat
MDR1 (ABCB1)	2677 G>T	efavirenz	nepoznat	nepoznat
MDR1 (ABCB1)	2677 G>T	indinavir	nepoznat	nepoznat
MDR1 (ABCB1)	2677 G>T	lopinavir/r	nepoznat	nepoznat
MDR1 (ABCB1)	2677 G>T	nelfinavir	nepoznat	nepoznat
MDR1 (ABCB1)	2677 G>T	ritonavir	nepoznat	nepoznat
MDR1 (ABCB1)	2677 G>T	sakvinavir	nepoznat	nepoznat
MDR1 (ABCB1)	3435 C>T	atazanavir	nepoznat	nepoznat
MDR1 (ABCB1)	3435 C>T	efavirenz	kontraverzni rezultati	nepoznat
MDR1 (ABCB1)	3435 C>T	indinavir	bez uticaja na farmakokinetiku	nepoznat
MDR1 (ABCB1)	3435 C>T	lopinavir/r	bez uticaja na farmakokinetiku	nepoznat
MDR1 (ABCB1)	3435 C>T	nelfinavir	uticaj na intracelularnu koncentraciju nelfinavira; snižene vrednosti nelfinavira u plazmi kod osoba sa CT genotipom	nepoznat
MDR1 (ABCB1)	3435 C>T	ritonavir	bez uticaja na farmakokinetiku	nepoznat
MDR1 (ABCB1)	3435 C>T	sakvinavir	bez uticaja na farmakokinetiku	nepoznat

Polimorfizam gena ABCC1 koji kodira sintezu transportnog proteina odgovornog za razvoj rezistencije na veliki broj lekova

Multidrug resistance associated protein-1 (MRP-1) je protein od 190 kDa, čiju sintezu kodira gen *ABCC1* lociran na hromozomu 16. Farmakogenetičkim ispitivanjima nedavno je utvrđen PNP na poziciji 260 na egzonu 13 u genu *ABCC1*. Na poziciji 260 na genu *ABCC1* je gvanin (G) u normalnom (tj. nemutiranom) obliku gena, dok je citozin (C) na istoj poziciji u mutiranom obliku gena²³.

Fiziološka uloga MRP-1 je u detoksikaciji i zaštiti organizma od oksidativnog stresa. Takođe, MRP-1 utiče na eliminaciju organskih anjona, endogenih konjugata i ksenobiotika sa glutationom, glukuronidima i sulfatima. Pored navedenih, supstrati za efluksnu pumpu MRP-1 su i antiretrovirusni lekovi iz grupe NNIRT i PI. Dalje, MRP-1 pojačava efluks ovih lekova iz ćelije, čime redukuje stepen njihove distribucije uz istovremeni porast njihove eliminacije. Na ovaj način, dolazi da sniženja njihove terapijske efikasnosti³².

Uticao genetičke varijabilnosti na terapijsku efikasnost antiretrovirusnih lekova izuzetno je složen. U cilju postizanja što bolje terapijske efikasnosti antiretrovirusnih lekova, kao i u cilju poboljšanja kvaliteta života i dužine preživljavanja bolesnika sa HIV infekcijom, neophodno je dodatno ispitati i utvrditi uticaj genetičkih polimorfizama na farmakokinetiku antiretrovirusnih lekova, njihovu terapijsku efikasnost i pojavu neželjenih i toksičnih efekata^{33, 34, 36}.

Dosadašnja ispitivanja genetičkih polimorfizama i njihovog uticaja na farmakokinetiku i terapijsku efikasnost antiretrovirusnih lekova i dalje su malobrojna. Stoga, razvoj i unapređenje znanja koje se odnosi na vezu između PNP i vi-

rusološkog, odnosno imunološkog odgovora na primenjenu kombinovanu HAART od velikog je značaja za individualni pristup u lečenju infekcije HIV. Jedan od pravaca u individualizaciji terapije mogao bi biti baziran na procesu genotipizacije gena odgovornih za metabolizam i distribuciju antiretrovirusnih lekova³⁷.

Zaključak

Pojedinačni nukleotidni polimorfizmi i njihove eventualne posledice na farmakokinetiku i terapijsku efikasnost antiretrovirusnih lekova još uvek su *terra incognita*, pa njihovo dalje proučavanje predstavlja značajno polje budućih naučnih istraživanja.

Gotovo svi antiretrovirusni lekovi se metabolišu pod dejstvom enzima kodiranih od strane istoimenih polimorfni gena (citohrom P450, CYP450; glukuronil transferaza, GT) i/ili se transportuju pod uticajem proteina, tzv. transportera ABC ili SLC familije. Pokazano je da prisustvo pojedinačnih nukleotidnih polimorfizama, odnosno da pojedine varijante mutiranih gena koji kodiraju sintezu enzima odgovornih za transport (*ABCB1* i *ABCC1*) i metabolizam (CYP 3A4, 3A5, 2B6) antiretrovirusnih lekova mogu da dovedu do pojave visokih koncentracija antiretrovirusnih lekova u plazmi i posledične pojave neželjenih i toksičnih efekata.

Zahvalnost

Izradu rada delom je podržao projekat „Filogenetski pristup analizi molekularne evolucije visokovarijabilnih virusa: koinfekcije, interakcija virusa i domaćina“, broj projekta 175024.

L I T E R A T U R A

1. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983; 20(4599): 868–71.
2. Adler MW. ABC of Aids: Development of the epidemic. *BMJ* 2001; 322(7296): 1226–9.
3. Boffito M, Acosta E, Burger D, Fletcher CV, Flexner C, Garaffo R, et al. Current status and future prospects of therapeutic drug monitoring and applied clinical pharmacology in antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2005; 10(3): 375–92.
4. Clumeck N, Pozniak A, Raffi F. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults. *HIV Med* 2008; 9(2): 65–71.
5. Oldfield V, Plosker GL. Lopinavir/ritonavir: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs* 2006; 66(9): 1275–99.
6. Ribera E, Azuaje C, Lopez RM, Diaz M, Feijoo M, Pou L, et al. Atazanavir and lopinavir/ritonavir: pharmacokinetics, safety and efficacy of a promising double-boosted protease inhibitor regimen. *AIDS* 2006; 20(8): 1131–9.
7. Dianzani F, Antonelli G, Turriziani O, Riva E, Simeoni E, Signoretti C, et al. Zidovudine induces the expression of cellular resistance affecting its antiviral activity. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1994; 10(11): 1471–8.
8. González de Requena D, Gallego O, Valer L, Jiménez-Nácher I, Soriano V. Prediction of virological response to lopinavir/ritonavir using the genotypic inhibitory quotient. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004; 20(3): 275–8.
9. Schuetz JD, Connelly MC, Sun D, Paibir SG, Flynn PM, Srinivas RV, et al. MRP4: A previously unidentified factor in resistance to nucleoside-based antiviral drugs. *Nat Med* 1999; 5(9): 1048–51.
10. Boffito M, Back DJ, Hoggard PG, Caci A, Bonora S, Raiteri R, et al. Intra-individual variability in lopinavir plasma trough concentrations supports therapeutic drug monitoring. *AIDS* 2003; 17(7): 1107–8.
11. Cooper CL, van Heeswijk RP. Once-daily nevirapine dosing: a pharmacokinetics, efficacy and safety review. *HIV Med* 2007; 8(1): 1–7.
12. Back DJ, Gatti G, Fletcher C, Garaffo R, Haubrich R, Hoetelmans R, et al. Therapeutic drug monitoring in HIV infection: current status and future directions. *AIDS* 2002; 16(suppl 1): S5–37.
13. Molto J, Valle M, Blanco A, Negro E, DelaVarga M, Miranda C, et al. Lopinavir/ritonavir pharmacokinetics in HIV and hepatitis C virus co-infected patients without liver function impairment: influence of liver fibrosis. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46(1): 85–92.
14. Haas DW. Human genetic variability and HIV treatment response. *Curr HIV/AIDS Rep* 2006; 3(2): 53–8.
15. International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* 2004; 431(7011): 931–45.

16. Liew M, Pryor R, Palais R, Meadows C, Erali M, Lyon E, et al. Genotyping of Single-Nucleotide Polymorphisms by High-Resolution Melting of Small Amplicons. *Clin Chem* 2004; 50(7): 1156–64.
17. Fellay J, Marzolini C, Decosterd L, Golay KP, Baumann P, Buclin T, et al. Variations of CYP3A activity induced by antiretroviral treatment in HIV-1 infected patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 60(12): 865–73.
18. Ho RH, Kim RB. Transporters and drug therapy: implications for drug disposition and disease. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78(3): 260–77.
19. Klein K, Lang T, Saussele T, Barbosa-Sicard E, Schunck WH, Eichelbaum M, et al. Genetic variability of CYP2B6 in populations of African and Asian origin: allele frequencies, novel functional variants, and possible implications for anti-HIV therapy with efavirenz. *Pharmacogenet Genomics* 2005; 15(12): 861–73.
20. Gunderson KL, Steemers FJ, Ren H, Ng P, Zhou L, Tsan C, et al. Whole-genome genotyping. *Methods Enzymol* 2006; 410: 359–76.
21. Owen A, Pirmohamed M, Khoo SH, Back DJ. Pharmacogenetics of HIV therapy. *Pharmacogenet Genomics* 2006; 16(10): 693–703.
22. Martin AM, Nolan D, Gaudieri S, Phillips E, Mallal S. Pharmacogenetics of antiretroviral therapy: genetic variation of response and toxicity. *Pharmacogenomics* 2004; 5(6): 643–55.
23. Lakhman SS, Ma Q, Morse GD. Pharmacogenomics of CYP3A: considerations for HIV treatment. *Pharmacogenomics* 2009; 10(8): 1323–39.
24. Jamsbidi Y, Moreton M, McKeown DA, Andrews S, Nithiyananthan T, Timworth L, et al. Tribal ethnicity and CYP2B6 genetics in Ugandan and Zimbabwean populations in the UK: implications for efavirenz dosing in HIV infection. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65(12): 2614–9.
25. Haas DW, Ribaldo HJ, Kim RB, Tierney C, Wilkinson GR, Gulick RM, et al. Pharmacogenetics of efavirenz and central nervous system side effects: an Adult AIDS Clinical Trials Group study. *AIDS* 2004; 18(18): 2391–400.
26. Rotger M, Colombo S, Furrer H, Bleiber G, Buclin T, Lee BL, et al. Influence of CYP2B6 polymorphism on plasma and intracellular concentrations and toxicity of efavirenz and nevirapine in HIV-infected patients. *Pharmacogenet Genomics* 2005; 15(1): 1–5.
27. Mabungu T, Smith C, Turner F, Egan D, Youle M, Johnson M, et al. Cytochrome P450 2B6 516G→T is associated with plasma concentrations of nevirapine at both 200 mg twice daily and 400 mg once daily in an ethnically diverse population. *HIV Med* 2009; 10(5): 310–7.
28. Chen J, Sun J, Ma Q, Yao Y, Wang Z, Zhang L, et al. CYP2B6 polymorphism and nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor plasma concentrations in Chinese HIV-infected patients. *Ther Drug Monit* 2010; 32(5): 573–8.
29. Arab-Alameddine M, Di Iulio J, Buclin T, Rotger M, Lubomirov R, Cavassini M, et al. Pharmacogenetics-based population pharmacokinetic analysis of efavirenz in HIV-1-infected individuals. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85(5): 485–94.
30. Anderson PL, Aquilante CL, Gardner EM, Predbomme J, McDanel P, Bushman LR, et al. Atazanavir pharmacokinetics in genetically determined CYP3A5 expressors versus non-expressors. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64(5): 1071–9.
31. Ma Q, Brazeau D, Zingman BS, Reichman RC, Fischl MA, Gripshover BM, et al. Multidrug resistance 1 polymorphisms and trough concentrations of atazanavir and lopinavir in patients with HIV. *Pharmacogenomics* 2007; 8(3): 227–35.
32. Colombo S, Soranzo N, Rotger M, Sprenger R, Bleiber G, Furrer H, et al. Influence of ABCB1, ABCC1, ABCC2, and ABCG2 haplotypes on the cellular exposure of nelfinavir in vivo. *Pharmacogenet Genomics* 2005; 15(9): 599–608.
33. Phillips E, Mallal S. Successful translation of pharmacogenetics into the clinic: the abacavir example. *Mol Diagn Ther* 2009; 13(1): 1–9.
34. Roca B. Pharmacogenomics of antiretrovirals. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov* 2008; 3(2): 132–5.
35. Lubomirov R, Colombo S, di Iulio J, Ledergerber B, Martínez R, Cavassini M, et al. Association of pharmacogenetic markers with premature discontinuation of first-line anti-HIV therapy: an observational cohort study. *J Infect Dis* 2011; 203(2): 246–57.
36. Vidal F, Gutiérrez F, Gutiérrez M, Olona M, Sánchez V, Mateo G, et al. Pharmacogenetics of adverse effects due to antiretroviral drugs. *AIDS Rev* 2010; 12(1): 15–30.
37. Tozzi V. Pharmacogenetics of antiretrovirals. *Antiviral Res* 2010; 85(1): 190–200.

Primljen 31. XII 2010.
Revidiran 17. III 2011.
Prihvaćen 23. V 2011.