

Farmakogenomické testy

Farmakogenomické testy sa využívajú na testovanie individuálnej citlivosti na špecifickú liečbu. Niektorí jedinci môžu k účinnosti liečby potrebovať vyššie dávky, zatiaľ čo iní môžu vykazovať nežiaduce reakcie už na normálne dávky liekov. Medirex a.s. ponúka od 1.12.2013 niekoľko farmakogenomických testov.

Zoznam testov:

1. **PGX-B-RAF** (detekcia mutácií v kodónoch 600 a 601 génu *BRAF*)
2. **PGX-K-RAS** (detekcia mutácií v kodónoch 12, 13 a 61 génu *KRAS*)
3. **PGX-5FU** (detekcia polymorfizmu DPYD IVS14+1 G>A, ktorý ovplyvňuje metabolizmus 5-fluorouracilu)
4. **PGX-CYP2D6** (detekcia polymorfizmov ovplyvňujúcich metabolizmus substrátov CYP2D6)
5. **PGX-FCGR** (detekcia mutácií v géne pre Fc gama receptor)
6. **PGX-EGFR** (detekcia mutácií génu *EGFR*)
7. **PGX-TPMT** (detekcia mutácií v géne pre tiopurín metyltransferázu)
8. **PGX TROMBO** (detekcia polymorfizmov využiteľných v dávkovaní derivátov kumarínu, napr. warfarínu)
9. **INTERLEUKIN IL28-B** (detekcia polymorfizmov pri liečbe hepatitídy C pegylovaným IFN a ribavirínom)

PGX-B-RAF

BRAF gén kóduje serín/treonínovú kinázu, ktorá je súčasťou RAS/RAF/MEK/MAPK signálnej dráhy, ktorým sa prenáša signál z membrány bunky do jadra. Mutácia *BRAF* prispieva k progresii nádorov štítnej žľazy, hrubého čreva, prostaty, žalúdka, žlčníka a horných dýchacích ciest. Najčastejším typom je V600E (c.1799T>A), ktorá sa vyskytuje u 60 % pacientov s melanómom, a taktiež je molekulovým markerom HCL (hairy cell leukemia). Je prítomná u všetkých pacientov s klasickým typom HCL. Ďalšou mutáciou vyskytujúcou sa pri melanóme (<1 %) je mutácia K601E (c.1801A>G). Okrem najvýznamnejších V600E a K601E sa detegujú ďalšie mutácie v kodóne 600: V600A (c.1799T>C), V600D (c.1799T_1800TG>AT), V600E (c.1799T_1800TG>AA), V600G (c.1799T>G), V600K (c.1798T_1799GT_AA), V600M (c.1798G>A), V600R (c.1798T_1799GT>AG).

PGX-K-RAS

K-RAS gén je GTPáza zapojená do viacerých signálnych dráh, hrá dôležitú úlohu v procese proliferácie, diferenciácie a starnutia. Mutácie tohto génu nájdeme vo viacerých typoch nádorov (nádor hrubého čreva, pankreasu, pľúc, leukémie). Najkritickejšími sú mutácie v kodónoch 12, 13 a 61, ukázali sa ako prediktívne markery odpovede na liečbu rôznymi protilátkami proti *EGFR*. V jednej reakcii sa deteguje 13 rôznych mutácií.

PGX-5FU

Pirimidínový analóg 5-fluorouracil je často používaný v chemoterapii solidných nádorov. Viac ako 80% aplikovaného 5FU je rýchlo detoxifikované v pečeni niekoľkokrokovou metabolickou cestou, do ktorého je zapojený enzým DPYD (dihydropyrimidin dehydrogenáza). Jedinci s nízkou aktivitou tohto enzýmu následkom mutácie intrónu 14 (IVS14+1 G>A) nemôžu efektívne inaktivovať 5FU, čo u nich spôsobuje vysokú až letálnu toxicitu. Pred začatím liečby 5FU sa odporúča skrining tejto mutácie. Homozygotní pacienti sú natoľko ohrození intoxikáciou, že by podľa literatúry mali byť liečení alternatívnym liekom. Heterozygotní pacienti sú ohrození menej, no aj napriek tomu by mali mať predpísanú len limitovanú dávku 5FU.

PGX-CYP2D6

CYP2D6 patrí do rodiny cytochrómov P450, ktorý metabolizuje 25 % liekov (beta blokátory, antidepresíva, neuroleptiká, opiáty). Mutácia CYP2D6 spôsobuje rozdiely v odpovedi na podané liečivo. Môže to viesť k nežiaducim účinkom až toxicite v dôsledku akumulácie liečiva. Zistenie polymorfizmu CYP2C19 pomáha v rozhodovaní o vhodnom lieku a o jeho dávke pre konkrétneho pacienta.

PGX-FCGR

Polymorfné varianty Fc gamma receptorov (FCGR) viažúce IgG sú zodpovedné za chronické zápalové reakcie a za odpoveď na liečbu rakoviny založenú na IgG monoklonálnych protilátkach. Mutácia H131R (metastázujúca rakovina prsníka) a F158V (rakovina hrubého čreva a konečníka) ovplyvňujú odpoveď na liečbu.

PGX-EGFR

EGFR patrí do rodiny tyrozín-kinázových receptorov, ktorý sa naviazaním ligandu stáva aktívnym, spúšťa prísne regulované intracelulárne signálne dráhy a tým proliferáciu a diferenciáciu buniek. Mutácie v exónoch 18 až 21 génu EGFR udržiavajú signálne dráhy kontinuálne aktívované, čo má za následok nekontrolovateľnú proliferáciu a rast nádorových buniek. Boli vyvinuté liečivá, ktoré zablokujú EGFR, a tým zabránia rastu nádorových buniek. Detekcia mutácií EGFR napomáha v rozhodovaní sa o vhodnej liečbe každého pacienta individuálne.

PGX-TPMT

10-12 % pacientov liečených tiopurínmi sú nositeľmi mutácie TPMT (tiopurín metyltransferáza), ktorý znižuje až úplne potlačí jeho enzýmovú aktivitu. Dôsledkom toho sa akumuluje a stáva sa toxickým. Pred začatím liečby je dôležité detegovať TPMT mutáciu, čo pomáha optimalizovať správne dávkovanie liečiva u pacientov s autoimunitným ochorením alebo s leukémiou.

PGX TROMBO

Warfarín a ďalšie antikoagulačné liečivá sú rozšírené v prevencii a liečbe venózneho trombozy, infarktu myokardu a mozgovej mŕtvice. Široká individuálna variabilita v dávkovaní spôsobuje riziko v počiatočných štádiách liečby. Nesprávne dávkovanie spôsobuje život ohrozujúce komplikácie (krvácanie, nedostatočná profylaxia). Detekciou polymorfizmov VKORC1 a CYP2C9 sa stanoví počiatočná dávka liečiva.

INTERLEUKI 28-B

Hepatitída typu C je infekčná choroba spôsobená vírusom hepatitídy C (HCV). Štandardným spôsobom liečby je kombinovaná liečba pegylovaným interferénom alfa – IFN alfa – (Peginterferon alfa-2a príp. Peginterferon alfa-2b) a ribavirínom (virostatikum) trvajúca 24 až 48 týždňov v závislosti od genotypu vírusu. Úspešnosť liečby u konkrétneho pacienta však závisí od viacerých faktorov. Podľa najnovších poznatkov sa okrem genotypu vírusu považuje za najsilnejší prediktor dosiahnutia trvalej virologickej odpovede genetický polymorfizmus pacienta, konkrétne „single nukleotidový polymorfizmus“ (SNP) génu pre interleukín 28 – IL28-B, ktorého existencia napomáha pri definovaní variabilnej odpovede na spomínanú liečbu. Hovoríme konkrétne o dvoch polymorfizmoch:

rs12979860 možný genotyp: homozygot CC (wild type), TT, alebo heterozygot CT

rs 809917..... možný genotyp: homozygot TT (wild type), GG, alebo heterozygot GT

Podľa výsledkov štúdií pacienti s genotypom CT alebo TT pri prvom polymorfizme a s genotypom GG alebo GT pri druhom polymorfizme prejavujú vyššiu rezistenciu na liečbu interferonom.

Označenie materiálu:

Každá vzorka materiálu musí byť jednoznačne identifikovateľná a sprevádzaná žiadankou.

Materiál:

1. Meno a priezvisko pacienta
2. Rok narodenia pacienta
3. Druh materiálu

Žiadanka:

1. Meno a priezvisko pacienta
2. Rodné číslo
3. Kód poisťovne
4. Pečiatku a podpis indikujúceho lekára
5. Druh biologického materiálu
6. Požadované vyšetrenie

Transport materiálu:

Materiál aj s riadne vyplnenou žiadanou sa odošle na pracovisko Medirex a.s.

Spôsob dodania výsledkov:

Záverečná správa z genetických laboratórnych vyšetrení sa bude vyhotovovať po ich ukončení (najneskôr do 14 dní od prijmu vzorky) a bude sa zaznamenávať v laboratórnom informačnom systéme. Výsledok je k nahliadnutiu aj v elektronickej podobe. Záverečná správa sa tlačí v papierovej podobe a odosiela sa poštou indikujúcemu lekárovi.

Podľa našich informácií neexistujú zatiaľ k uvedeným vyšetreniam žiadne indikačné obmedzenia v zmysle ich uhrádzania zdravotnými poisťovňami. Pri akejkoľvek zmene Vás budeme informovať

V prípade ďalších otázok sme Vám k dispozícii na telefónnom čísle **+421 915 59 57 63** alebo **+421 2 208 29 270**. Prípadne na e-mailovej adrese: **ivana.hojsikova@medirex.sk**.

Dostupnosť vyšetrenia

Centrálné laboratórium Bratislava

Centrálné laboratórium Košice

Vypracovali

Medirex, a.s.: RNDr. Ivana Hojsiková - manažér lekárskej genetiky Medirex, a.s.

Medirex, a.s.: Mgr. Katarína Tóthová - laboratórny diagnostik, Medirex, a.s.

Revidované v Bratislave, august 2014

Literatúra

1. Flaherty KT, Hodi FS, Bastian BC. (2010). Mutation-driven drug development in melanoma. *Curr Opin Oncol* 22(3):178-83.
2. Blombery PA, Wong SQ, Hewitt CA, Dobrovic A, Maxwell EL, Juneja S, Grigoriadis G, Westerman DA. (2012). Detection of *BRAF* mutations in patients with hairy cell leukemia and related lymphoproliferative disorders. *Haematologica* 97(5):780-783.
3. Tímár J, Hegedüs B, Rásó E. (2010). KRAS Mutation Testing of Colorectal Cancer for Anti- EGFR Therapy: Dogmas versus Evidence. *Curr Cancer Drug Targets*.
4. Mercier C, Ciccolini J. (2006). Profiling dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency in patients with cancer undergoing 5-fluorouracil/capecitabine therapy. *Clin Colorectal Cancer* 6(4):288-96.
5. Zhou S. (2006). Clinical pharmacogenomics of thiopurine S-methyltransferase. *Curr Clin Pharmacol* 1(1):119-28.
6. Schalekamp T, de Boer A. (2010). Pharmacogenetics of oral anticoagulant therapy. *Curr Pharm Des* 16(2):187-203.