

# Személyre szabott medicina a kardiológiában

Szelid Zsolt

Semmelweis Egyetem Kardiológiai Központ

# Mit jelent a „személyre szabás” a kardiológiában?

Egyén szív- és érrendszeri rizikója nem csak a klasszikus környezeti faktoroktól, hanem genetikai tényezőktől is függ

Fokozott és időben megkezdett prevenció szükségességére hívja fel a figyelmet

A gyógyszeres kezelés hatásai és mellékhatásai egyéntől is függenek

# Single nucleotid polymorfizmusok

Nukleotid csere, amely aminosav cserével is járhat

Nem okoz betegséget, de összefügghet betegségre való hajlammal

Összefüggést mutathat gyógyszerek hatásereőségével és mellékhatásainak kialakulásával

# SNP-k összefüggései a kardiovaszkuláris kórképekkel

Vizsgálatokhoz nagy betegszám szükséges

Gyógyszeres vizsgálatok alvizsgálataiként megfigyelt összefüggések

Etnikumtól függőség

Születéskori rizikó a populációhoz képest többszörös lehet

Prospektív populációs vizsgálatok kellene!

# Szívinfarktus genetikai rizikója

9p21 lókuszt variációi összefüggnek a korai (50 év alatti) szívinfarktus kialakulásával és a coronária revaszkularizációval az európai lakosságban

9p21 lókuszt variációi a NIDDM-al is összefüggnek

Európai populációban a MGen vizsgálat 9 gén variációinak összefüggését igazolta az infarktus kialakulásával

(CELSR2-PSRC1-SORT1, LDLR-LDL receptor, proprotein konvertáz subtilizin/ kexin 9 (PCSK9), chemokine C-X-C motif ligand 12 (CXCL12), melanoma inhibitor aktivátor 3 (MIA3), foszfatáz és aktin regulátor (PHACTR1), WD domén 12 (WD12), CDKN2A-CDKN2B, SLC5A3-MRPS6-KCNE2)

The Wellcome Trust Case Control Consortium (2007) Genome-wide association study of 14.000 cases of seven common diseases and 3.000 shared controls. Nature 447,661-678.

Helgadottir A. et al. (2007) A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction. Science 316, 1491-1493.

Kathiresan S. et al. (2009) Genome-wide association of early-onset myocardial infarction with single nucleotide polymorphisms and copy number variants. Nat. Genet. 41, 334-341.

# Stroke rizikó

Iszkémiás stroke és pitvarfibrilláció rizikója a PITX2 (paired-like homeodomain transcription factor 2) és egy adhéziós molekula, a ninjurin2 (NINJ2) variációi mutatnak összefüggést

Vérzésemes stroke az intracraniális aneurysma genetikai rizikójával függ össze (CDKN2A-CDKN2B, 2q és 8q lókuszok- SOX17)

Gubdjartsson D.F. et al. (2007) Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Nature* 448, 353-357.

Bilguvar K. et al. (2008) Susceptibility loci for intracranial aneurysm in European and Japanese populations. *Nat. Genet.* 40, 1472-1477.

Ikram M.A. et al. (2009) Genome-wide association studies for stroke. *N. Engl. J. Med.* 360, 1718-1728.

# Genetikai varianciák összefüggései a gyógyszeres kezeléssel

Statin kezelés

Anti-thrombocyta kezelés

Béta blokkoló kezelés

ACE gátló kezelés

Warfarin

# Statin kezelés

## Hatás

10-éves mortalitás különbségek a koleszterol-észter-transzfer-fehérje (CETP) gén variációival a REGRESS vizsgálatban

Kardiovaszkuláris akut esemény rizikójával összefüggést mutatnak a kinezin-típusú fehérje 6 (KIF6) gén variációi, amelyek függetlenek a szérum koleszterin csökkentő hatással

## Mellékhatás: myopáthia

A polypeptide organic anion transporter P1B1 (OATP1B1) fehérjét kódoló SLCO1B1 gén variációi összefüggést mutatnak a myopáthia kialakulásával

Regieli JJ et al. (2008) CEPT genotype predicts increased mortality in statin-treated men with proven cardiovascular disease: an adverse pharmacogenetic interaction. Eur. Heart J. 29, 2792-2799.

Link E. et al. (2008) SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy – a genomewide study. N. Eng. J. Med. 359, 789-799.

# Vérlemezke funkció gátlás

## Aszpirin rezisztencia összefüggései

COX-1 gén variációi primer prevencióban

GP Ia gén 807C/T magas atherosclerotikus rizikójú egyéneknél

## Clopidogrel rezisztencia

Clopidogrel hatás egyénfüggő

Gyakori (PCI-t követően kb. 17-21%)

Felszívódó prodrug a májban oxidációt követően válik aktív metabolittá (a felszívódó mennyiség csupán kb. 15%-a), ez kötődik irreverzibilisen a thrombocytá P2Y<sub>12</sub> ADP receptorához.

Halushka M.K. et al (2003) Genetic variation in cyclooxygenase 1: effects on response to aspirin. Clin. Pharmacol. Ther. 73, 122-130.

Su G. et al. (2007) Association of the platelet membrane glycoprotein I a C807T gene polymorphism with aspirin resistance. J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci. 27, 664-667.

# Clopidogrel rezisztencia

A májban oxidációs metabolizmusért felelős CYP2C19 gén variációi az aktív metabolit mennyiségével összefüggést mutatnak

Az intesztinális felszívódásért felelős P-glycoprotein transzporter ABCB1 gén variációja ugyancsak összefügg a clopidogrel aktív metabolit koncentrációjával

A prasugrel és a ticagrelor hatását eddigi vizsgálatok alapján genetikai variációk nem befolyásolják

Hulot J.S. et al. (2006) Cytochrome P 450 2C19 loss-of- function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. Blood 108, 2244-2247.

Mega J.L. et al. (2010) Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. Lancet 376, 1312-1319.

# Béta blokkoló kezelés

Arg (kodon 389) homozigóták diasztolés vérnyomása hatékonyabban csökken, és coronáriabetegség esetén az anginás panaszok mérséklésére alacsonyabb dózisú metoprololt igényelnek, mint a heterozygota, vagy Gly homozigóta betegek

Szívelégtelen betegekben a receptor antagonistá kezelés túlélést javító hatása döntően a 389Arg homozigóta genotípus esetében érvényesült. Ezt a hatást azonban a MERIT-HT vizsgálatban nem igazolták

A Cardiovascular Health Study-ban igazolódott, hogy a 2-es típusú ADRB Gln(kodon 27) allél jelenléte növeli a hirtelen szívhalál gyakoriságát

[Leineweber K.](#) et al. (2007) In patients chronically treated with metoprolol, the demand of inotropic catecholamine support after coronary artery bypass grafting is determined by the Arg389Gly-beta 1-adrenoceptor polymorphism. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 375(5), 303-9.

McNamara D.M. (2008) Emerging role of pharmacogenomics in heart failure; *Curr Opin Cardiol.* 23(3), 261-8.

Heckbert S.R. (2003) Beta2-adrenergic receptor polymorphisms and risk of incident cardiovascular events in the elderly. *Circulation* 107(15), 2021-4.

# ACE gátlók

A klasszikus inszerciós/ deléciós polymorfizmus (I/D) szoros összefüggést mutat a plazma ACE koncentrációjával, de nem mutat összefüggést a klinikai végpontokkal (GenHAT, PROGRESS)

Perindopril Genetic Association vizsgálat (PERGENE) alapján az angiotenzinogén AGTR1 gén polymorfizmusai és a bradykinin I típusú receptor polymorfizmusa perindopril kezelés mellett jelentősen csökkent a kardiovaszkuláris események előfordulása (6.3-10.4% csökkenés)

Harrap S.B. et al. (2003) The ACE gene I/D polymorphism is associated with the blood pressure and cardiovascular benefits of ACE inhibition. Hypertension 42, 297-303

Brugts J.J. et al (2010) Genetic determinants of treatment benefit of the angiotensin-converting enzyme-inhibitor perindopril in patients with stable coronary artery disease. Eur. Heart J. 31, 1854-1864.

# Warfarin metabolizmus

CYP2C9 gén variációk

36-78.1%-al változik a warfarin dózisa az effektív kezelés eléréséhez

K vitamin epoxid reductáz komplex 1-es alegység (VKORC1) gén több variációi is összefüggést mutatnak a K vitamin antagonistá kezeléssel

Acenocumarol kezelés mindkét gén variációival összefüggést mutat

Warfarin kezelés mellett az FDA ajánlja a genetikai tesztek elvégzését a warfarin dózisének kialakításához

# Mi a helye a személyre szabott kardiológiai kezelésnek?

Az egyéni kardiovaszkuláris rizikóbecslés jelenleg a klasszikus rizikófaktorok alapján történik,

Olyan genetikai varianciák, amelyek önmagukban nem okoznak betegséget, azonban fokozzák az egyén kardiovaszkuláris kockázatát, egyre fontosabb szerepet kapnak az egyénre szabott rizikóbecslésben

Ma már léteznek olyan vizsgálati protokollok, amelyekkel a klasszikus rizikóbecslés mellett pontosíthatóak az egyén születéskor várható kardiovaszkuláris rizikójának becslései

A genetikai varianciák befolyásolhatják a gyógyszeres kezelés hatékonyságát és esetleges mellékhatásainak kialakulását is. A genetikai diagnosztika lehetőséget teremt arra, hogy ne az egyén kárán, hanem a bajt megelőzve, előrelátó módon alakítsuk ki a személyre szabott kezelést.

# Infarktus genetikai rizikója – egyénre szabott becslés

## Patient Handout

1/1

REQUESTING PHYSICIAN / INSTITUTION:

ABC Hospital/Dr. John Smith

1010 Main Street, Anytown, 60517 IL US

Gender/DOB: Female/10-13-1968

Decode ID: SA8570 - Sample ID: DGMIW#8570

555-123-1234

Date Collected: 10-16-2009

Date Received: 10-19-2009

Date Reported: 10-26-2009

### GENETIC TEST RESULTS – PATIENT HANDOUT

#### YOUR GENETIC RELATIVE RISK

**2.35**

equals 135% increased risk, over general population risk of 1.0

This means that you are, irrespective of age or gender, at 135% increased risk of having MI (heart attack) relative to the average risk of the white population. This test measures 8 variants in the DNA sequence you were born with.

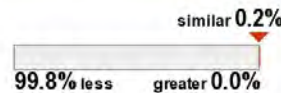
#### GENETIC RISK SCALE



#### POPULATION RISK DISTRIBUTION

About 0.2% of the white population will have the similar risk results as you whereas about 0.0% have higher risk and about 99.8% have lower risk than you.

**Note:** An individual who has higher genetic risk is not destined to have a heart attack and a patient at lower genetic risk is not free of heart attack risk. This is a risk test, not a determinative test.



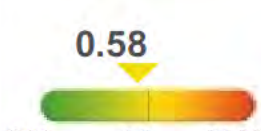



#### YOUR OVERALL RISK

A more complete 10 year risk estimate for coronary heart disease can be derived by multiplying the risk derived from commonly used risk scoring algorithms with the relative genetic risk results of the deCODEMI™ test. The scoring algorithms take into account the individual's age, sex, blood pressure, smoking history and blood lipids. Consult with your physician.



Chromosome	SNP	Genotype Results	Relative Risk	Population Frequency	Number of Cases/Controls	References
9p21.3	rs10757278	GG	1.25	27 %	4.587 / 12.767	4-7
12q24.12	rs3184504	CC	0.89	30 %	6.650 / 40.621	8
3q22.3	rs9818870	TT	1.26	2 %	19.407 / 21.366	9
1q41	rs17465637	AA	0.83	8 %	12.544 / 44.118	10
10q11.21	rs1746048	CC	1.05	71 %	12.544 / 44.118	10
21q22.11	rs9982601	TT	1.37	2 %	12.544 / 44.118	10
6p24.1	rs12526453	CC	1.08	42 %	12.544 / 44.118	10
2q33.1	rs6725887	CC	1.31	2 %	12.544 / 44.118	10
<b>Combined relative genetic risk</b>			<b>2.35</b>			
<b>The patient's lifetime risk estimate</b>			<b>58.8%</b>			
<b>General population lifetime risk</b>			<b>25%</b>			

# Egyénre szabott rizikóbecslés

<p>Abdominal Aortic Aneurysm</p>	 <p>0.69 1.0 1.73</p> <p>you 15.3%</p> <p>Average 17.0%</p>	<p>When a weak area of the abdominal aorta expands or bulges, it is called an Abdominal Aortic Aneurysm (AAA).</p>
<p>Age Related Macular Degeneration</p>	 <p>0.01 1.0 24.36</p> <p>you 4.6%</p> <p>Average 8.0%</p>	<p>Age-related macular degeneration is a disease of the eye and a leading cause of vision impairment for people over 60 years of a...</p>
<p>Alcohol Flush Reaction</p>	 <p>you &gt; No alcohol flush reaction</p>	<p>Some people experience an unpleasant reaction to drinking even a slight amount of alcohol. Their face turns red, and sometimes ...</p>
<p>Alzheimer's Disease</p>	 <p>0.18 1.0 8.05</p> <p>you 3.9%</p> <p>Average 6.0%</p>	<p>Alzheimers Disease (AD) is the most common form of dementia (brain disorder), accounting for about two-thirds of all dementia ...</p>
<p>Asthma</p>	 <p>0.57 1.0 1.79</p> <p>you 17.6%</p> <p>Average 12.8%</p>	<p>Asthma is characterized by inflammation of the airways that results in a narrowing of the air passages (called bronchi) in the ...</p>
<p>Atrial Fibrillation</p>	 <p>0.52 1.0 3.30</p> <p>you 22.1%</p> <p>Average 25.0%</p>	<p>Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained heart rhythm abnormality in man.</p>

# Személyre szabott medicina a kardiológiában

További információ:

[www.genetikateszt.hu](http://www.genetikateszt.hu)