



Sveučilište u
Zagrebu

DOACS



Farmakogenetika direktnih oralnih antikoagulacijskih lijekova (DOAK)

Sandra Šupraha Goreta

Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet

Što je farmakogenetika DOAK-a?

Proučavanje genetskih polimorfizama i/ili mutacija koji utječu na:

- apsorpciju
- metabolizam
- transport
- izlučivanje lijekova

Cilj: predvidjeti učinkovitost, rizik krvarenja i tromboembolijskih komplikacija

Uvod



Farmakogenomika direktnih oralnih antikoagulacijskih lijekova (DOAK);

novo istraživačko područje usmjereno na identifikaciju genetskih čimbenika koji pridonose interindividualnoj varijabilnosti u farmakokinetici, farmakodinamici i kliničkom odgovoru na ove lijekove

posebnu pozornost privlače polimorfizmi u genima koji kodiraju enzime i transportne proteine uključene u metabolizam, transport i biološku aktivaciju DOAK-a, a koji potencijalno mogu utjecati na farmakokinetiku i farmakodinamički učinak ovih lijekova

Geni uključeni u metabolizam DOAK-a

- *CES1* – metabolizam dabigatrana (aktivacija prolijeka)
- *ABCB1* (P-gp) – transport svih DOAK-a
- *CYP3A4/5* – metabolizam rivaroksabana, apiksabana, edoksabana
- *SLC* transporteri – dodatno u izlučivanju
- Individualizacija terapije



Najnovija saznanja

- polimorfizmi jednoga nukleotida (engl. *single nucleotide polymorphisms*, SNP) u genima poput **ABCB1**, **CES1**, **SULT1A i ABCG2** utječu na povećani rizik od krvarenja
- Polimorfizmi u genu *CES1* povezani s različitom ekspresijom dabigatrana → varijabilne koncentracije u plazmi
- *ABCB1* varijante (C3435T, G2677T/A) utječu na bioraspoloživost rivaroksabana i dabigatrana
- *CYP3A5**3/*6 polimorfizmi mogu mijenjati metabolizam apiksabana i rivaroksabana

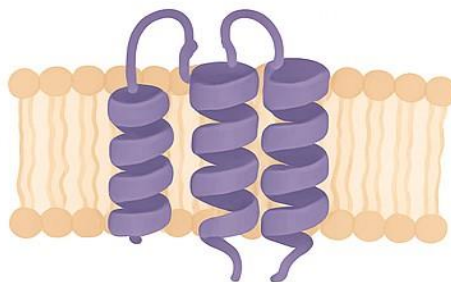
**NEDOVOLJNO DOKAZA ZA RUTINSKU PRIMJENU
TESTIRANJA**



CES1

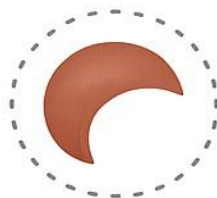


varijabilna
aktivacija
dabigatrana

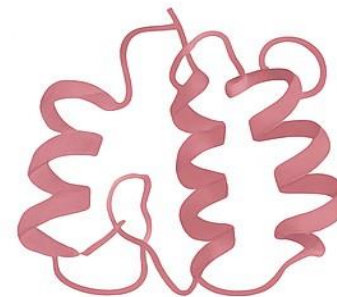


ABCB1

C3435T, G2677T/A



↑ bioraspoloživost



CYP3A5*3/6



↓ metabolizam
apiksabana/
rivaroksabana

The impact of ABCB1 and CES1 polymorphisms on dabigatran pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with atrial fibrillation

Qiuyi Ji¹, Chunyu Zhang², Qing Xu¹, Zi Wang¹, Xiaoye Li¹, Qianzhou Lv¹

Affiliations + expand

PMID: 33179295 DOI: [10.1111/bcp.14646](https://doi.org/10.1111/bcp.14646)

Free article

Abstract

Aims: Our study aimed to determine the impact of genetic polymorphisms of ABCB1 and CES1 on the pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of dabigatran in patients with nonvalvular atrial fibrillation (NVAf).

Methods: We conducted a prospective study and enrolled NVAf patients treated with dabigatran. Blood samples were obtained from each patient and used for genotyping and determination of plasma dabigatran concentration (PDC) and coagulation parameters including activated partial thromboplastin time (APTT) and thrombin time. Patients' demographics and clinical outcomes from scheduled follow-up visits were all recorded. Statistical analysis was performed to identify the impact of genetic polymorphisms on the PK/PD and bleeding risk of dabigatran.

Results: A total of 198 patients were included in analysis. For the ABCB1 polymorphisms rs4148738

Characteristic	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Prodrug	Yes	No	No	No
Bioavailability (%)	3–7 (due to its high polarity)	70 (without food) 100 (with food)	50	62
Time to maximum effect [T _{max} (h)]	1.5–2 h	2–4 h	1–3 h	1–2 h
Volume of distribution [VD (L)]	50–70	50	23	107
Plasma protein binding (%)	35	>90	87	55
Half-life (h)	12–14	5–9 (young adults) 11–13 (elderly)	~12	10–14
Metabolism	No (20% glucuronic acid conjugation)	(65%) CYP3A4, CYP2J2	(73%) CYP3A4/5, 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2J2	(50%) CYP3A4/5 (<10%)
Substrate for CYP3A4	No	Yes	Yes	Yes
Substrate for P-gp	Yes, dabigatran etexilate	Yes	Yes	Yes
Substrate for other transporters	Unknown	BCRP	BCRP	Unknown
Elimination	80% renal (unchanged) 20% liver	33% renal 66% liver	25% renal 75% liver	50% renal 50% liver
Drug–drug interactions	P-gp	P-gp, CYP3A4	P-gp, CYP3A4	P-gp, CYP3A4
Food–drug interactions	Prolongs T _{max} to 2 h (Intake with food discouraged)	Mean AUC increases to ≈40% (Intake with food mandatory)	No effect (Intake with food discouraged)	No effect (Intake with food: no official recommendation)
Daily doses required	Twice daily	Once daily	Twice daily	Once daily

BCRP: breast cancer-resistant gene protein, CYP: cytochromes P450, P-gp: P-glycoprotein.

Rosovsky *et al.* Pulmonary Embolism Response Teams Pulmonary Embolism Response Teams, 18(7) 2019,
Supplement to endovascular today

Inter-individualna varijabilnost

Primarni cilj primjene farmakogenetskog testiranja u kontekstu terapije DOAK lijekovima:

- **identifikacija najprikladnijeg lijeka za pojedinog bolesnika, uz minimalan rizik od varijabilnosti koncentracija u plazmi kao i neželjenih učinaka**
- Sukladno tome, na temelju trenutno dostupnih podataka nije moguće dati preporuke za uvođenje farmakogenetske stratifikacije u liječenju DOAK lijekovima.

Farmakološki odgovor

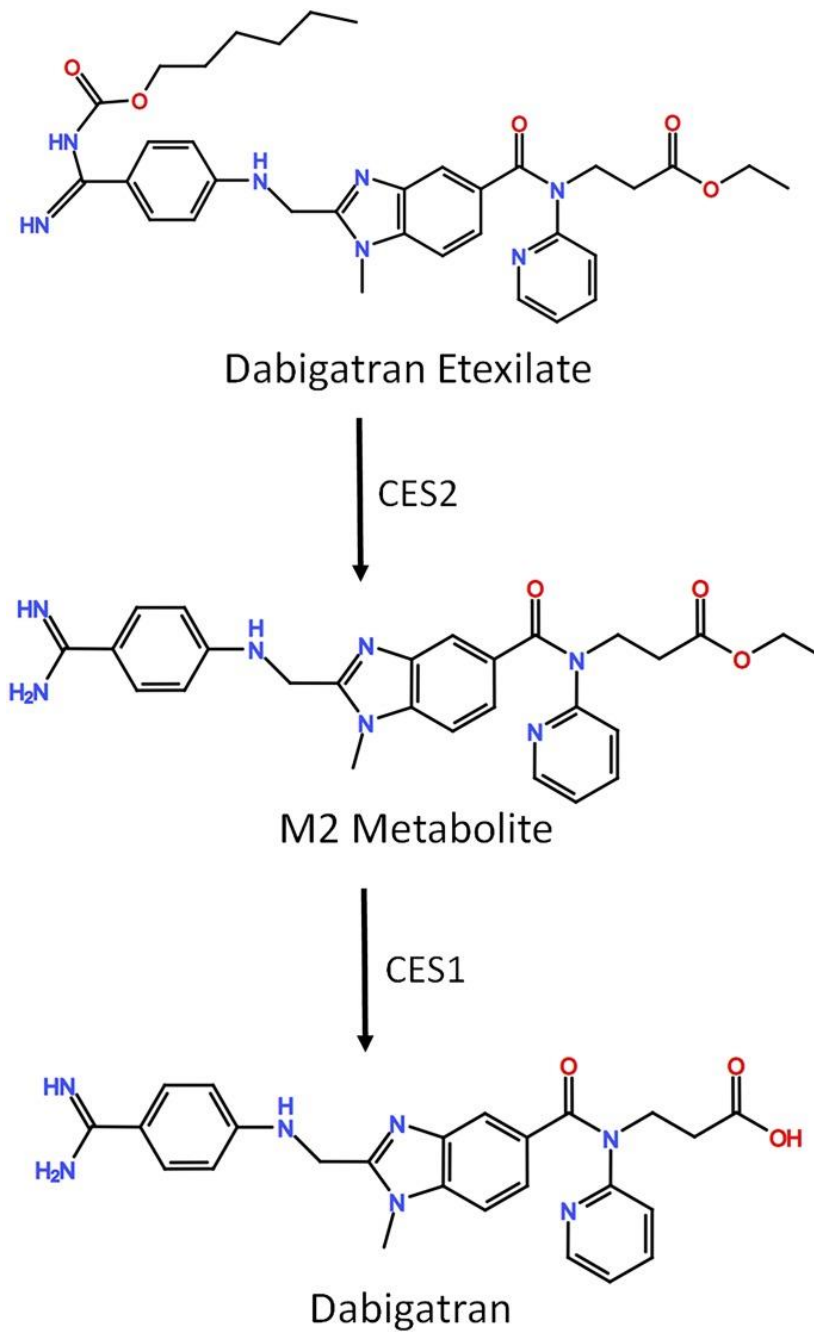
- Unatoč relativno predvidivom farmakološkom odgovoru i širokom terapijskom rasponu, primjena DOAK-a povezana je sa značajnom varijabilnošću koncentracija u plazmi među pojedincima
- varijabilnost može rezultirati različitim terapijskim ishodima, uključujući suboptimalni učinak liječenja te povećan rizik od neželjenih događaja, poput krvarenja ili tromboembolijskih komplikacija
- **Negenetski čimbenici:** dob, spol, rasa, pušenje i prehrambene navike
- **Genetske varijante i interakcija s drugim lijekovima:** u modulaciji individualnog odgovora na DOAK terapiju

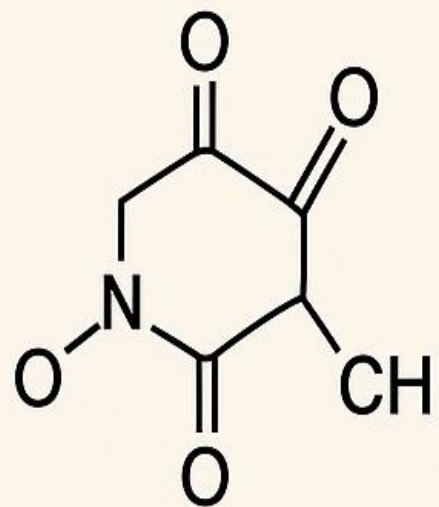
Farmakogenetika dabigatrana

- Najčešće istraživane genetske varijante povezane s farmakokinetikom dabigatrana uključuju polimorfizme u genima:
- *CES1* (gen za jetrenu karboksilesterazu 1, CES1)
- *ABCB1* (o ATP-u ovisan prijenosnik potporodice B1), koji sudjeluje u aktivaciji i transportu lijeka
- Aktivacijski CES1 i CES2 enzimi (kodirani genima na 16. kromosomu) su karboksilesteraze koje hidroliziraju različite ksenobiotike i endogene substrate
- Aktivacija dabigatran eteksilata u aktivni dabigatran znatno više ovisi o aktivnosti CES1

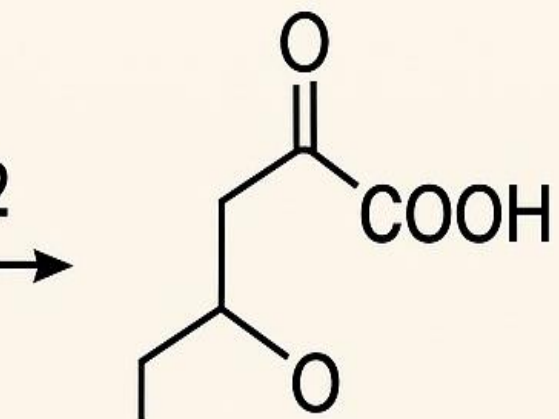
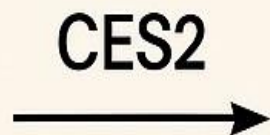
Dabigatran metabolički put *CES1, CES2* gen

Her L, Zhu HJ. Carboxylesterase 1 and Precision Pharmacotherapy: Pharmacogenetics and Nongenetic Regulators. Drug Metab Dispos. 2020 Mar;48(3):230-244.



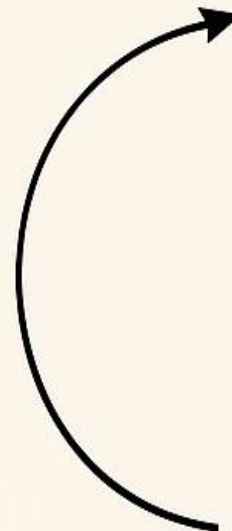


Dabigatran
etexilate

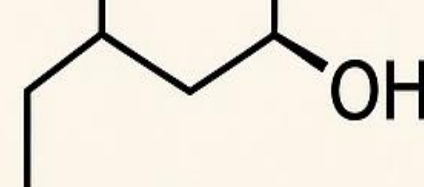


M2
Dabigatran
etexilate
carboxylic acid

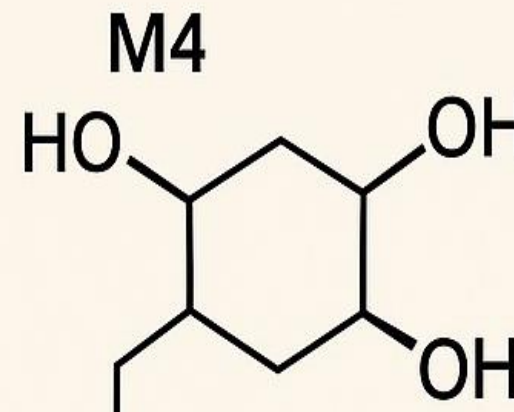
UGT



UGT



M4
Acylglucuronide
of dabigatran
(isomer 1)



Metaboliti dabigatrana

ABCB1 gen

- gen *ABCB1*:
- koji kodira P-glikoprotein (P-gp), membranski prijenosnik ovisan o ATP-
- gen je smješten na 7. kromosomu, a do danas je identificirano više od 1000 njegovih polimorfizama
- Među četiri najčešće varijante (*rs1128503*, *rs2032582*, *rs1045642* i *rs4148738*), za dvije je dokazana povezanost s povišenim vršnim koncentracijama dabigatrana u plazmi



Farmakogenomske varijante DOAK lijekova povezane sa različitim antikoagulacijskim odgovorima. *ABCB1*: o ATP-u ovisan prijenosnik potporodice B 1, *CES1* karboksilesteraza 1, *CYP* izoenzimi (Preuzeto i prilagođeno prema Cross *et al.* Pharmacogenomics J 2024;24:7 (21)).

Ostali enzimi

- na biotransformaciju i eliminaciju dabigatrana utječu i enzimi glukuronidacije iz obitelji UGT (UDP-glukuroniltransferaza, engl. *UDP glucuronyltransferase*) – *UGT1A9, UGT2B7* i osobito *UGT2B15*
- Ovi enzimi ne sudjeluju u aktivaciji lijeka, već u njegovoj eliminaciji, pri čemu *UGT2B15* ima najveću ulogu
- Stoga se istodobna primjena lijekova koji se metaboliziraju ovim enzimom (npr. *acetaminofen, morfin, oksazepam, lorazepam, valproična kiselina*) može odraziti na koncentraciju dabigatrana u plazmi putem kompetitivne inhibicije, s potencijalno povećanim rizikom od krvarenja.

Farmakogenetika rivaroksabana

- Geni *ABCB1* i *ABCG2*; kodiraju prijenosne proteine P-glikoprotein (P-gp) i BCRP (engl. *Breast Cancer Resistance Protein*);
- imaju važnu ulogu u transportu rivaroksabana i potencijalno utječu na njegovu farmakokinetiku
- Budući da P-gp i BCRP sudjeluju u bubrežnoj eliminaciji, apsorpciji i intestinalnom transportu rivaroksabana, njihova funkcionalna aktivnost izravno utječe na biodostupnost i izlučivanje lijeka

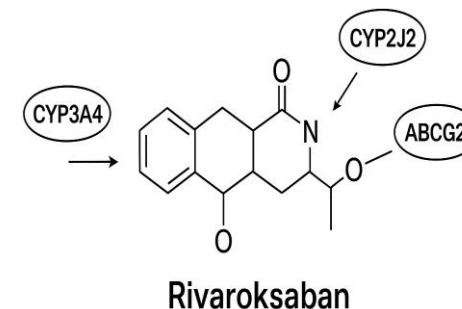
Farmakogenetika rivaroksabana

- Disfunkcionalne polimorfne varijante navedenih gena mogle bi smanjiti transportnu učinkovitost prijenosnih proteina, osobito u kontekstu istovremene primjene lijekova koji koriste isti transportni put
- SNP *ABCG2* gena (rs2231142), povezan je sa smanjenom funkcijom BCRP-a, što posljedično može rezultirati



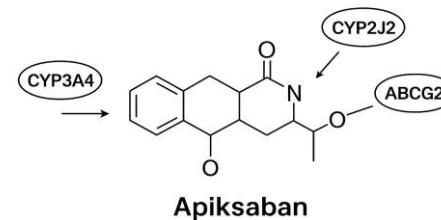
smanjenom eliminacijom i povećanom koncentracijom
rivaroksabana u plazmi

Farmakogenetika rivaroksabana



- Metabolizam rivaroksabana u jetri primarno je posredovan CYP izoenzimima (natporodica metaboličkih enzima citokroma P450), *CYP3A4* i *CYP2J2*, uz dodatne doprinose mehanizama neovisnih o sustavu citokroma P450
- Prema dostupnim podacima, i vršne i minimalne koncentracije rivaroksabana pokazuju korelaciju s aktivnošću *CYP3A4* enzima
- Unatoč tome što su identificirane brojne varijante koje mogu smanjiti aktivnost *CYP3A4*, rezultati dosadašnjih istraživanja o njihovom utjecaju na farmakokinetiku rivaroksabana ostaju nedosljedni

Farmakogenetika apiksabana



- Za određene polimorfne varijante gena *ABCB1*, *ABCG2* i *CYP3A5* utvrđena je povezanost s klinički značajnim povećanjem vršnih i/ili minimalnih koncentracija apiksabana u plazmi
- Dosadašnja istraživanja potvrđuju značajan utjecaj samo za jednu polimorfnu varijantu *ABCB1* na povećanje vršne koncentracije apiksabana
- Najveći rizik od neželjenih učinaka tijekom primjene apiksabana povezan je s usporenim metabolizmom lijeka u jetri, osobito pri istovremenoj primjeni lijekova koji su snažni inhibitori izoenzima *CYP3A5*
- Među polimorfizmima ovog gena, najvažniji je nefunkcionalni alel *CYP3A5*3*

Farmakogenetika edoksabana

- Polimorfne varijante gena *CES1*, *CYP3A4*, *CYP3A5* (kodiraju enzime uključene u metabolizam edoksabana) te gena *ABCB1* i *SLCO1B1* (kodiraju transportne proteine) mogu potencijalno utjecati na farmakokinetiku edoksabana
- Budući da se edoksaban primarno metabolizira enzimom *CES1* uz manji doprinos izoenzima *CYP3A4* i *CYP3A5*, te se u transportu oslanja na P-glikoprotein, varijabilnost u plazmatskim koncentracijama najvjerojatnije je povezana s polimorfizmima gena *CES1* i *ABCB1*

Zaključak

- Farmakogenetički testovi još nisu dio standardne prakse
- Potencijal za personalizaciju terapije (doziranje, izbor lijeka)
- Smanjenje rizika od krvarenja i tromboze
- BUDUĆNOST: Razvoj poligenski prediktivnih modela
Personalizirana medicina kao cilj

Ograničenja nedovoljno velikih kliničkih studija, varijabilnost među populacijama, trošak i dostupnost genetskog testiranja!!!



Sumarno, smatra se da bi individualizirani pristup liječenju dabigatranom koji se temelji na specifičnim genotipovima, posebice *CES1* i/ili *ABCB1* i spolu, mogao povećati učinkovitost i sigurnost bolesnika.

Ostali DOAK lijekovi; eksperimenti na poligenskim modelima; cilj: personalizirana medicina