

**A HEPATOBILIÁRIS TRANSZPORTEREK GENETIKAI  
POLIMORFIZMUSÁNAK TOXIKOLÓGIAI  
KÖVETKEZMÉNYEI**

**JEMNITZ KATALIN**

MTA Természettudományi Kutatóközpont, Szerveskémiai Intézet

## **Személyre szabott gyógyszerterápia** - a gondolat nem új

A klinikusok tapasztalata: azonos tünetek → eltérő betegségek  
azonos betegségek → eltérő tünetek  
azonos terápia → eltérő hatékonyság,  
toxikus mellékhatás

Személyek közötti variabilitás okai: **genetikai heterogenitás**, más betegségek, medikáció, életmód, táplálkozás, környezeti hatások (stressz), nemi különbségek, életkor

**Genetikai heterogenitás**: mutációk, SNP (single nucleotid polymorphism), epigenetikai hatás (DNS metiláció)

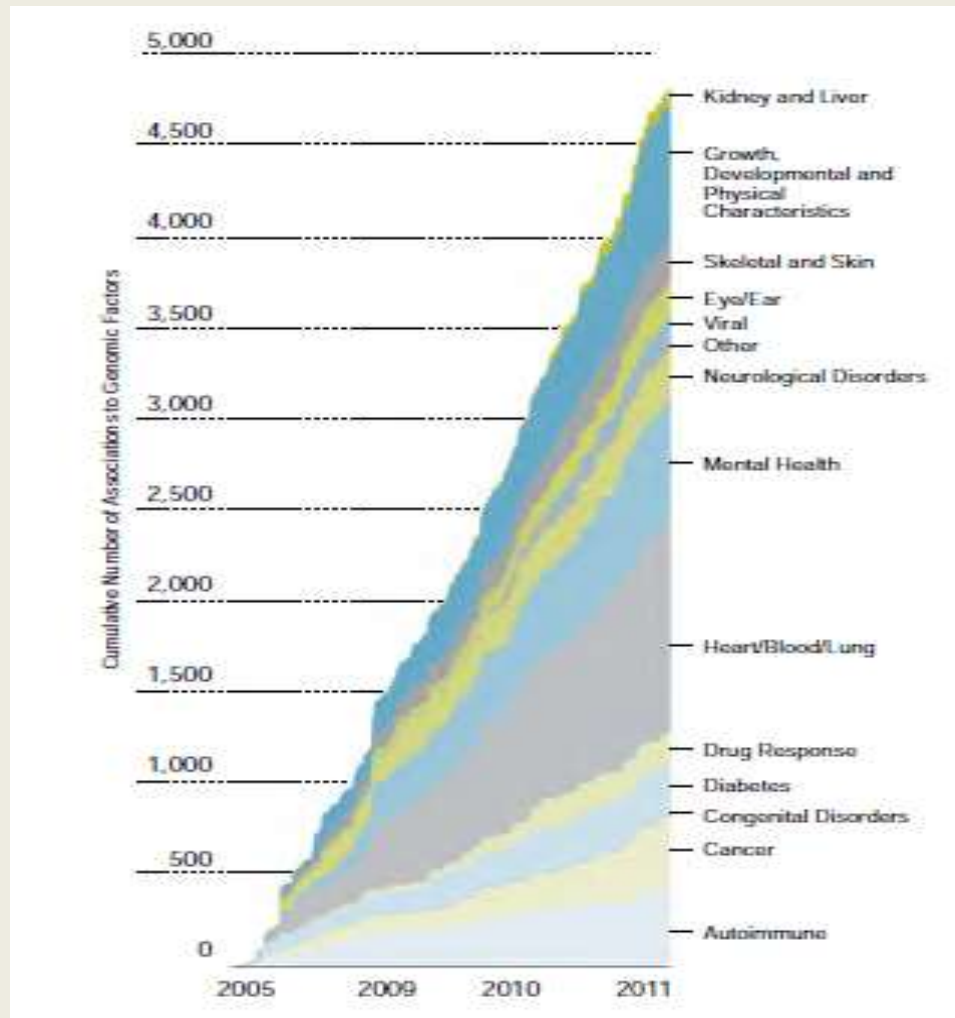
Hepatobiliáris transzporter proteinek eltérő aktivitásának következményei:

- Transzporter deficiencia betegségek kialakulása és kórfolyamatok súlyosságának egyedi eltérései
- Gyógyszerek hatékonyságának és toxicitásának egyedek közötti eltérése

# Genetikai faktorok szerepének feltárása különféle betegségekben (publikációk száma)

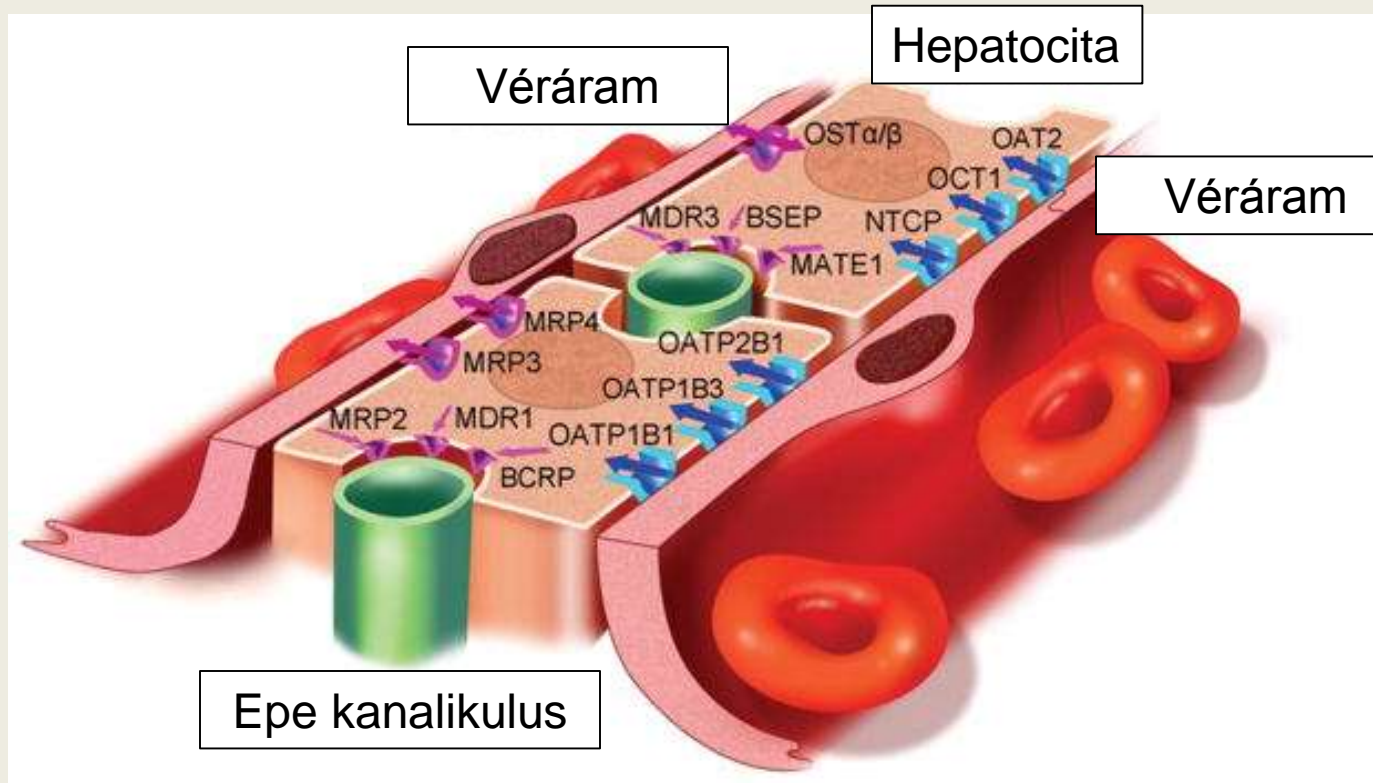
Humán genom szekvenálás: 2003

Publikálás: 2004

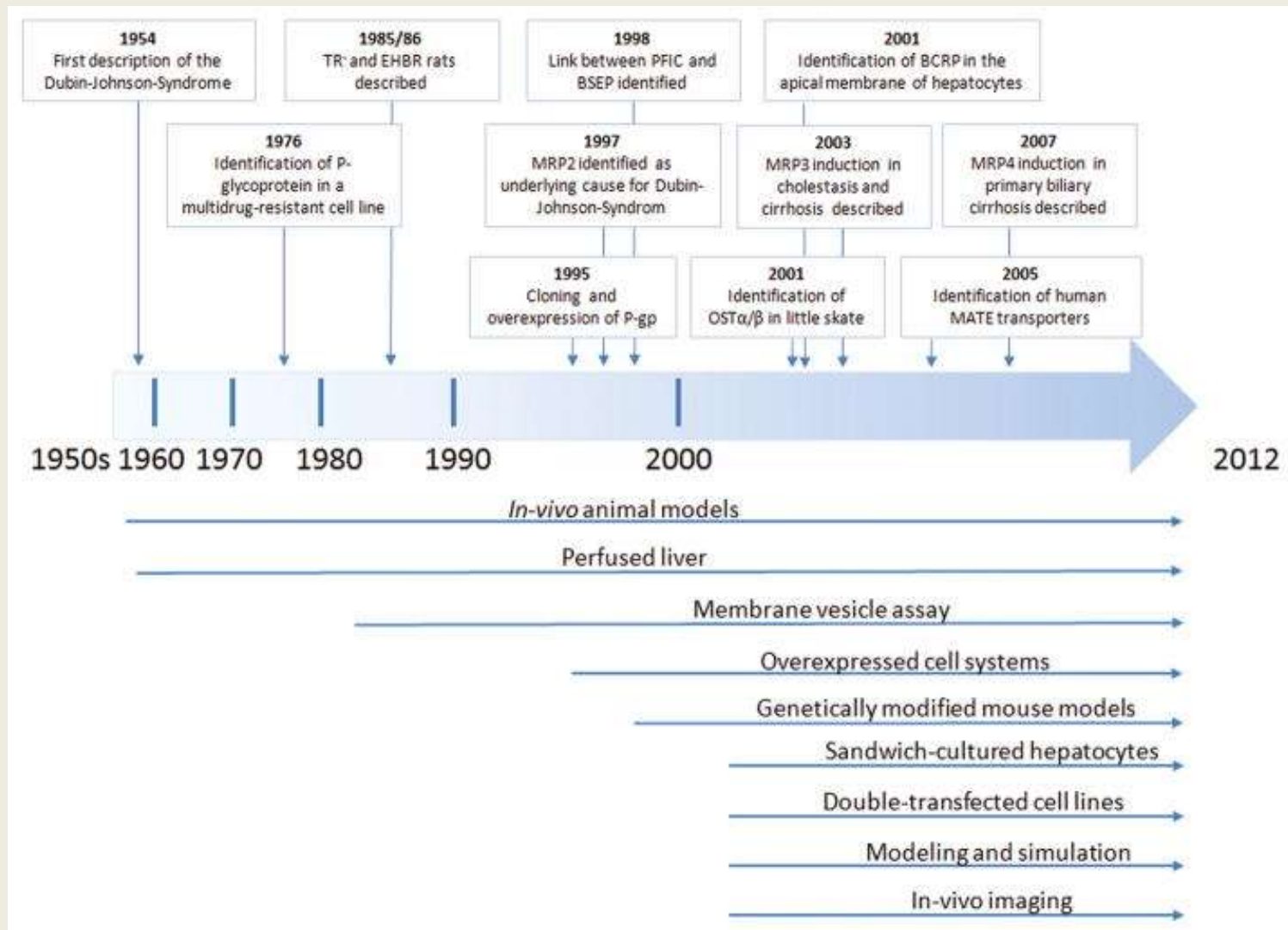


Raskin, 2011

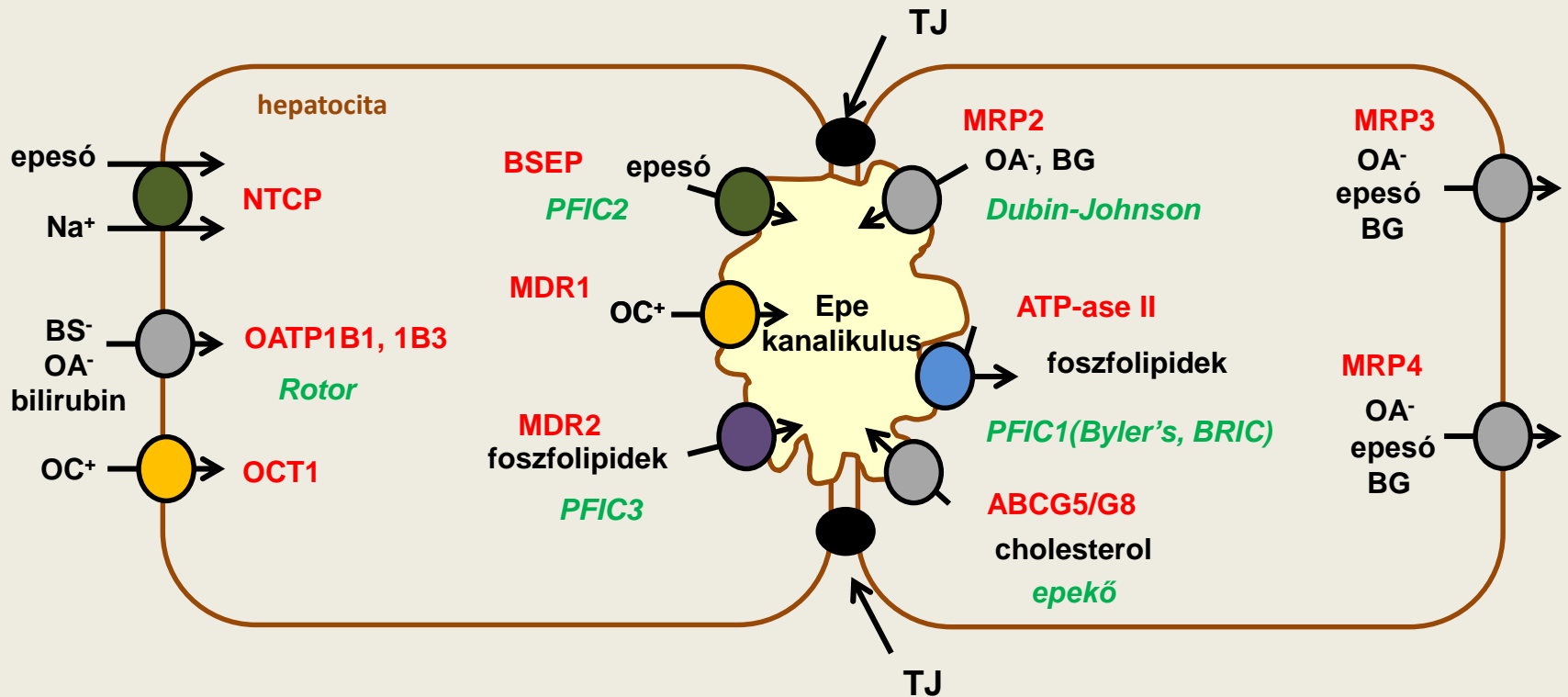
# Gyógyszerek és endogén anyagok transzportjában szerepet játszó hepatobiliáris transzporterek



# Mérföldkövek az efflux transzporterek szerepének feltárásában



## Örökletes genetikai kórképekben érintett transzporterek



**NTCP**, sodium taurocholate cotransporting polypeptide; **OATP**, organic anion transporting polypeptide and 2; **OCT**, organic cation transporter; **BSEP**, bile salt export pump; **MDR**, multidrug resistance protein; **MRP**, multidrug resistance associated protein; **PFIC1,2,3** progressive familial intrahepatic cholestasis 1,2,3; **OC<sup>+</sup>**, organic cation, **OA<sup>-</sup>**, organic anion

## Transzporter funkció csökkenéssel járó kórképek

| Kór   | Transzport protein   | Klinikai tünetek  |
|---|--|---|
| <b>Byler kór</b> (progressive familiar intrahepatic cholestasis PFIC 1)                   | <b>FIC1</b> (ATP8B1) mutáció (hepatociták, kolangiociták és enterociták apikális membrán transzportere)<br>foszfolipidek csökkent epe szekréciója            | Sárgaság, pruritus, magas szérum epesav koncentráció, de normál GGT és koleszterol szint<br>cholestasis, cirrhosis                      |
| <b>Byler szindróma</b> (PFIC2)  | <b>BSEP</b> (ABCB11) mutáció (hepatociták apikális epesav transzportere)<br>csökkent epesav szekréció az epébe   | Permanens sárgaság, hepatocitákban megemelkedett epesav cc., apoptózis, necrosis, intrahepatikus cholestasis<br><b>Transzplantáció!</b> |
| <b>PFIC 3</b>   | <b>MDR3</b> (ABCB4) deficiencia, (hepatociták apikális foszfolipid transzportere)<br>foszfolipid szekréció csökken   | Toxikus epe - Magas GGT, ductus proliferáció gyulladással infiltrációval, biliáris cirrhosis  |
| <b>Dubin-Johnson szindróma</b>  | <b>MRP2</b> (ABCC2) mutáció (hepatociták, enterociták apikális metabolit transzportere)<br>csökkent konjugált bilirubin és drog metabolit szekréció az epébe | Konjugált hiperbilirubinémia, csökkent szekréció sok gyógyszer esetében. A májfunkció megtartott.                                       |
| <b>Rotor szindróma</b><br>1976-ban írták le először<br>2012-ben kötötték OATP mutációkhoz | <b>OATP1B1 és OATP1B3</b> mutáció<br>Csökkent endogén anyag és gyógyszer bejutás a hepatocitákba   | Konjugált hiperbilirubinémia<br>Csökken gyógyszer elimináció, toxikus mellékhatások   |
| <b>NTCP deficiencia</b>   | <b>NTCP</b> mutáció<br>Csökkent epesav felvétel a hepatocitákba  | Magas szérum epesav konc, szisztémás cholestasis, májelégtelenség   |

# Kapcsolat hepatobiliáris transzporterekben előforduló SNP (single nucleotid polymorphism) és néhány betegség kialakulásának valószínűsége között

- **Primary biliary cirrhosis** (PBC) autoimmun krónikus kolesztázis betegség  
antidotum: UDCA, genotípus szerinti kezelés ajánlott

## **BSEP**

(FXR)

(kanalikuláris  
epesó transzport)

- **Terhességi kolesztázis** második, harmadik trimeszterben az ösztrogén és progeszteron szint emelkedés váltja ki  
androgén és anabolikus szteroidok szedése sárgaságot, prurituszt okoz  
fogamzásgátlók szedése is kiválthatja  
antidotum: UDCA, genotípus szerinti kezelés ajánlott
- **Hepatitis B,C** vírus replikáció ↑ – lipid anyagcseréhez kötött

## **MDR3**

(kanalikuláris  
foszfolipid  
transzport)

- **Terhességi kolesztázis** - a transzporter funkció csökkenésének mértékétől függően változó következményekkel, **Epekő** képződés(10-20% kaukázusi populáció) – **epeút, epehólyag daganat**  
antidotum: UDCA, genotípus szerinti kezelés ajánlott

## **NTCP**

(szinuszoidális  
epesav uptake)

- **Hepatitis B és C** vírus receptora  
HBV , HCV → akut és krónikus hepatitis, máj elégtelenség, cirrhosis, hepatocelluláris carcinoma  
SNP három szinten befolyásolhatja a betegség lefolyását:  
vírus infekció ? – **epesó transzport** – májfunkciók

## **ABCG5/G8**

(kanalikuláris  
koleszterol  
transzport)

- **Epekő** képződés – **epeút, epehólyag daganat**



## Transzporterek expresszió változása terhességi kolesztázisban

| Transzporter | Protein szint | mRNS szint |
|--------------|---------------|------------|
| BSEP         | ↓             | NC         |
| Pgp/MDR1     | ↑↑            | ND         |
| MRP2         | ↓↓↓           | NC         |
| MDR3         | ↓↓            | NC         |
| NTCP         | ↓↓↓           | ↓↓         |
| OATP1        | ↓↓↓           | ↓↓         |

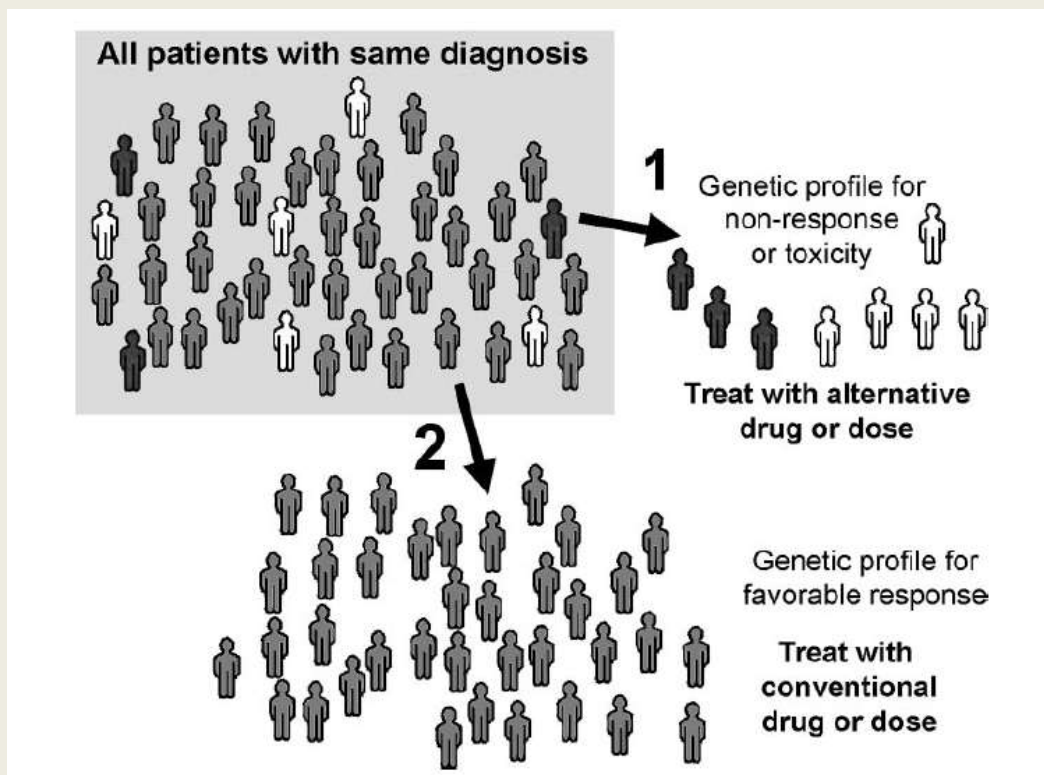
↓, decreased; ↑, increased; NC, no change; ND, not determined.

Következmény: epesó transzport csökken, szisztémás epesó koncentráció nő, magzati károsodás veszélye

# Gyógyszerek hatékonyságának és toxicitásának egyedek közötti változékonysága

Az első gyógyszer alkalmazásra :  
jól reagálók 50 - 75 %  
nem reagálók ~10 %  
toxikus tünetek 10 – 15 % ~ 7 % kórházi kezelés

**farmakogenomika**



Jelenleg 138 FDA által engedélyezett gyógyszer kísérő utasításában szerepel farmakogenomikai megfontolás

**DILI** eredetű a  
(drug induced liver injury)

- heveny májelégtelenség 50 %
- sárgaság miatt kórházba kerülők 5 %
- felnőttkori hepatitis 10 %
- 50 év feletti hepatitis 40 %

Padda, Hepatology 2011

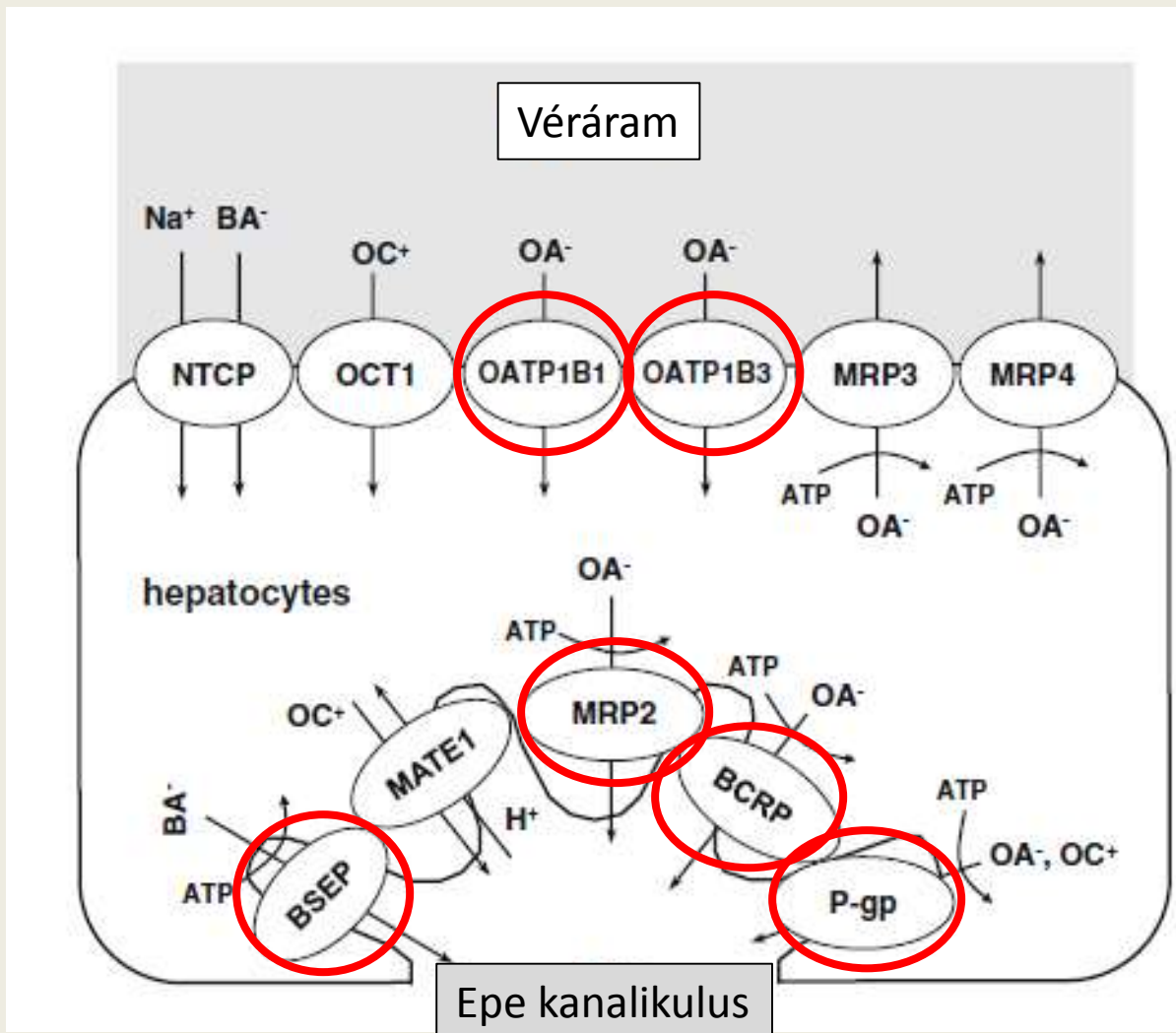
**Személyre szabott terápia** → a hatékonyság optimalizálása és a toxicitás minimalizálása  
azaz  
a hatóanyag megfelelő koncentrációban érje el a célzott helyet és ne akkumulálódjon máshol

Az inter-individuális különbségektől felelős genetikai polimorfizmus érinti a

- Receptorok, target molekulák → hatékonyság
- **Transzporterek**
- Metabolizáló enzimek } ADME-Tox → hatékonyság, toxicitás, gyógyszer interakciók

Transzporterek polimorfizmusának klinikai megjelenése – amennyiben sebesség meghatározói egy gyógyszer felszívódásának és/vagy az eliminációjának.

# Gyógyszerek hepatobiliáris transzportjában résztvevő transzporterek



Klinikailag releváns polimorfizmus

## SNP hatása gyógyszerek hatékonyságára és **toxicitására**

| transzporter | Következmény                               | Klinikai hatás   |
|--------------|--|--|
| OATP1B1, 1B3 | Funkció csökkenés                          | Szisztémás expozíció, hatékonyság, <b>toxicitás</b> ↑:<br>repaglinide, simvastatin, atorvastatin, valsartan, temocapril,<br>pravastatin, pitavastatin, <b>irinotecan, metotrexát</b><br><b>Statinok</b> esetében : <b>miopátia</b> , hatékonyság ↓ |
| BCRP         | Funkció csökkenés<br><br>Funkció növekedés | Szisztémás expozíció, hatékonyság, <b>toxicitás</b> ↑:<br>topotecan, erlotinib, rosuvastatin<br><b>gefitinib</b> → diarchea; <b>sunitinib</b> → DILI<br>Rezisztencia<br>sunitinib, mitoxantron, antraciklin  |
| BSEP         | Funkció csökkenés                          | <b>Intrahepatikus kolesztázis</b><br>aromás, ciklikus szénhidrogén gyógyszerek, anti-tuberkulózis<br>gyógyszerek (iziniazid, rifampicin, piranizamid, streptomycin), sok<br>egyéb BSEP gátló hatóanyag   |
| MDR3         | Funkció csökkenés                          | <b>Intrahepatikus kolesztázis</b><br>risperidon, fogamzásgátlók, hormon tartalmú étrend kiegészítők  |
| MRP2         | Funkció csökkenés                          | Szisztémás expozíció, hatékonyság, <b>toxicitás</b> ↑:<br>ciszplatin, cephtriaxone, szintetikus estrogenek, pravastatin,<br>metotrexat, <b>NSAID, antibiotikumok</b><br>Toxikus metabolit esetén DILI (diclofenac)                                 |
| MRP4         | Funkció csökkenés                          | <b>DILI</b><br><b>BSEP gátló gyógyszerek</b> esetében fokozott rizikó  |
| MRP6         | Funkció csökkenés                          | <b>Pseudoxantoma elasticum</b> kötőszöveti meszesedés<br>erekben, szemben, bőrben,   |

# BDDCS (biopharmaceutics drug disposition classification system)

|               |        | High Solubility                  |  | Low Solubility  |  |        |        |
|---------------|--------|----------------------------------|--|---|--|--------|--------|
|               |        | High Permeability/<br>Metabolism | <b>Class 1</b><br>Transporter effects minimal in gut and liver   | <b>Class 2</b><br>Efflux transporter effects predominate in gut, but both uptake & efflux transporters can affect liver |  |        |        |
|               | Uptake |                                  |  |   |  | Uptake | Efflux |
| interakció    | -      |                                  |  |   |  | +      | +      |
| polimorfizmus | -      |                                  |  |   |  | +      | +      |
|               |        | Low Permeability/<br>Metabolism  | <b>Class 3</b><br>Absorptive transporter effects predominate (but can be modulated by efflux transporters) | <b>Class 4</b><br>Absorptive and efflux transporter effects could be important  |  |        |        |
|               | Uptake |                                  |  |   |  | Uptake | Efflux |
| interakció    | +      |                                  |  |   |  | +      | +      |
| polimorfizmus | +      |                                  |  |   |  | +      | +      |

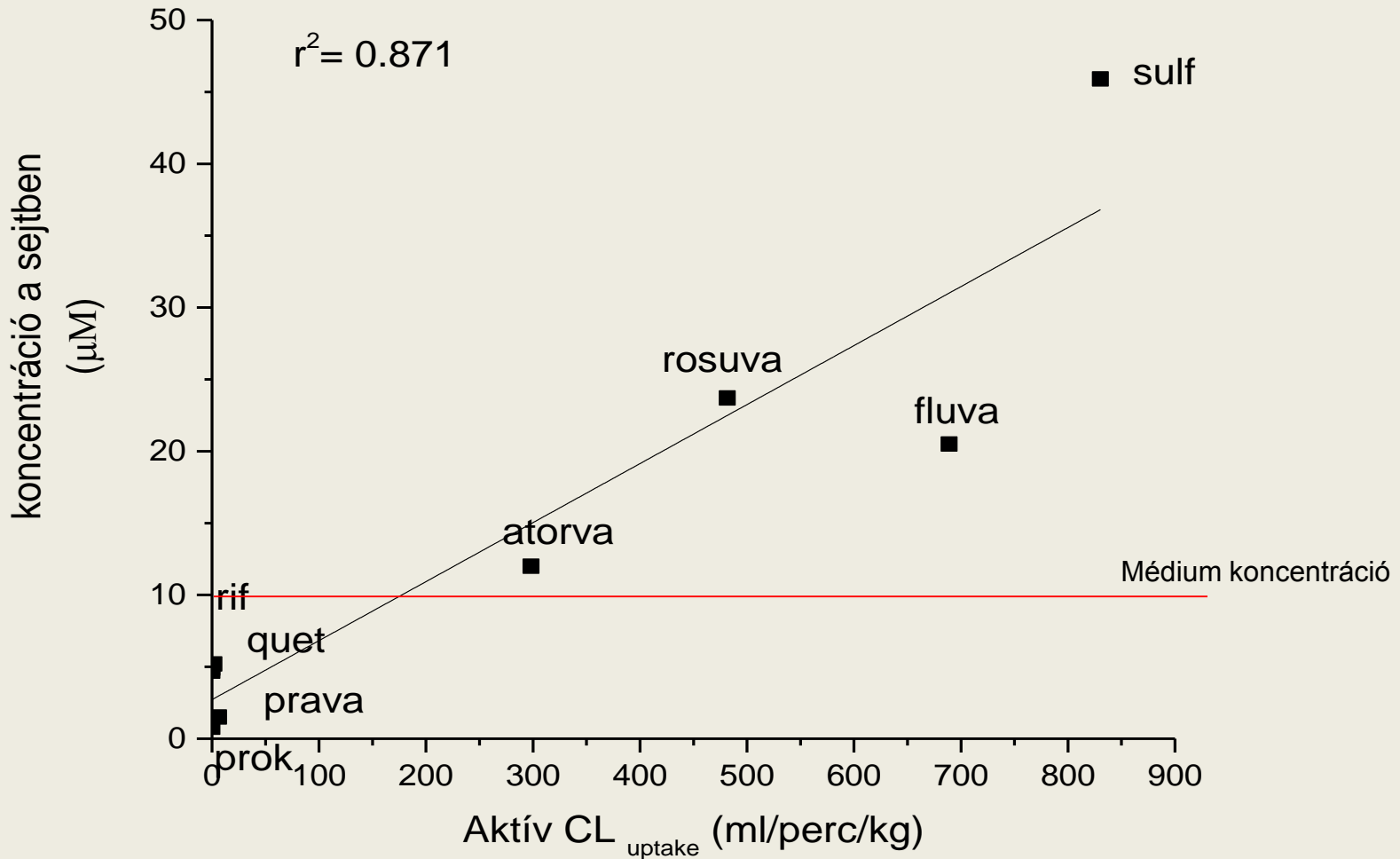
Gyógyszer interakciók, genetikai polimorfizmus klinikai következményeinek becslésére

Médium koncentráció: 10  $\mu$ M

|                  | $CI_{uptake}$             | Aktív transzport | Sejten belüli konc. |
|------------------|---------------------------|------------------|---------------------|
|                  | $\mu$ l/perc/ $10^6$ sejt | %                | ( $\mu$ M)          |
| Fluvastatin I    | $51 \pm 12$               | 92               | 51,3                |
| Quetiapin I      | $1 \pm 0,1$               | 0                | 9,7                 |
| Atorvastatin II  | $23 \pm 3$                | 86               | 17,8                |
| Lovastatin II    | $0,7 \pm 0,1$             | 0                | 12,1                |
| Rifampicin II    | $5 \pm 0,2$               | 3                | 9,31                |
| Pravastatin III  | $2 \pm 0,3$               | 24               | 4,69                |
| Prokainamid III  | $0,1 \pm 0,03$            | 0                | 5,2                 |
| Rosuvastatin III | $37 \pm 2$                | 89               | 54,8                |
| Ciklosporin A IV | $7 \pm 1$                 | 44               | 98,6                |
| Sulfasalazin IV  | $76 \pm 13$               | 75               | 26,7                |

BEI - biliáris efflux index; NM - nem mért

# Gyógyszerek intracelluláris koncentrációja az aktív uptake függvényében





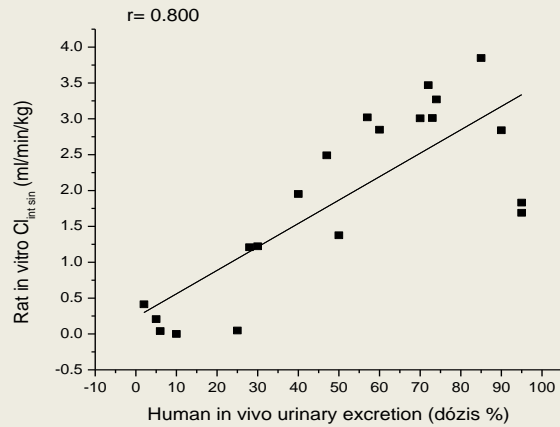
in vitro

patkány szinuszoidális transzport

in vivo

humán vizelet

### Intracelluláris koncentráció

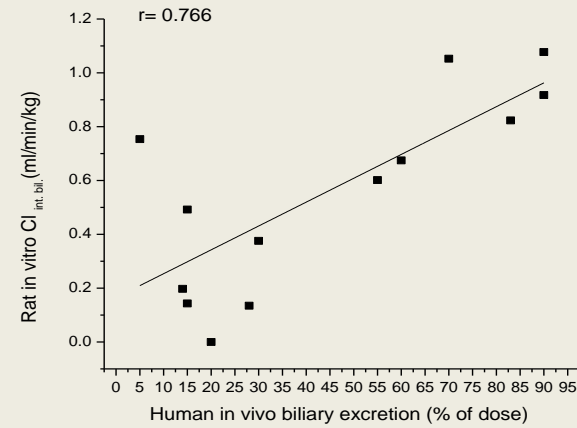


in vitro

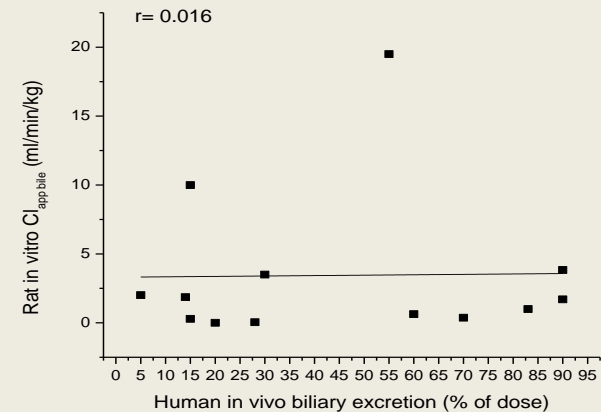
patkány biliáris transzport

in vivo

humán epe szekréció

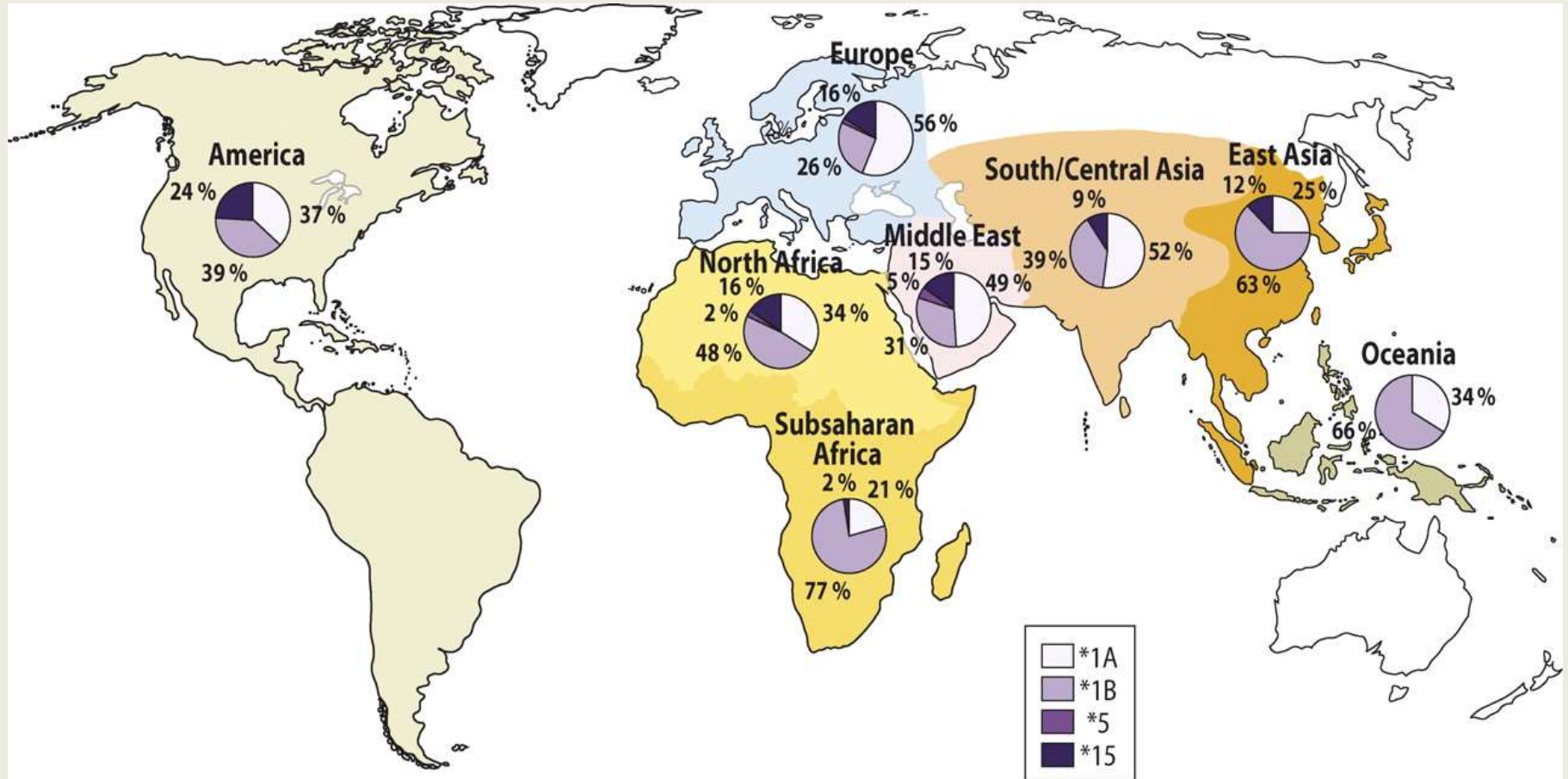


### Szérum koncentráció



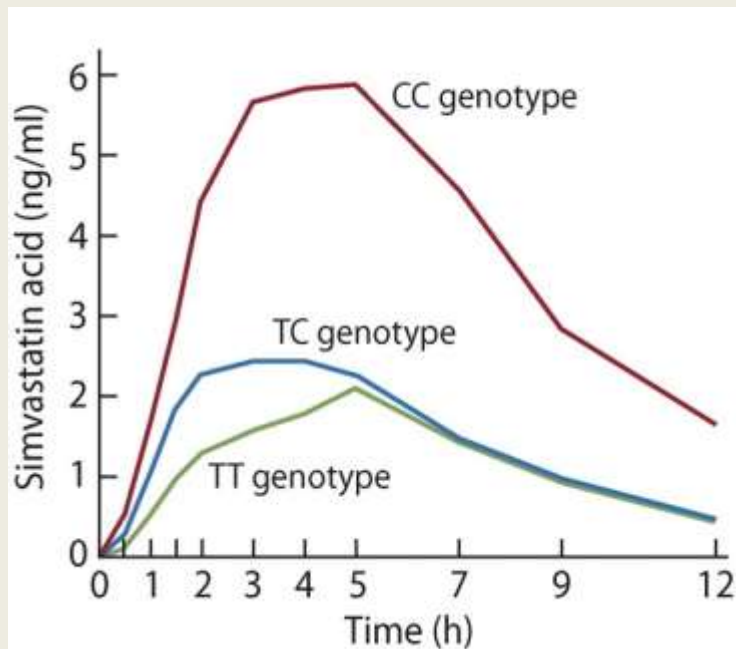
# SLCO1B1\*1A,\*1B, \*5, és \*15 haplotípus eloszlás

OATP1B1 uptake aktivitás: \*1A > \*1B > \*5 > \*15

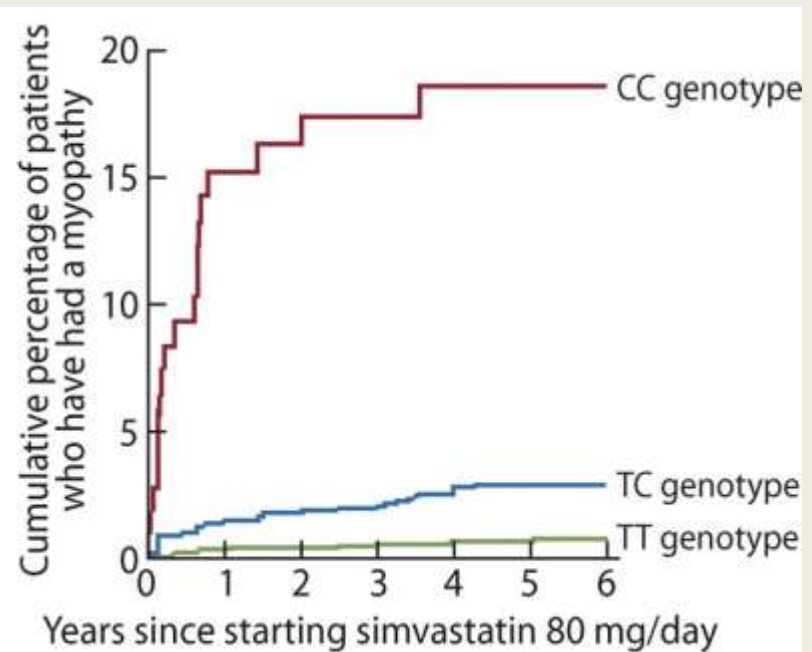


# SLCO1B1 c.521T>C SNP hatása a simvastatin farmakokinetikájára és a mellékhatásként fellépő miopátia gyakoriságára

Plazmakoncentráció



Miopátia előfordulása



## Összefoglalás

- A hepatobiliáris transzporterek fontos szerepet játszanak gyógyszerek és endogén anyagok vérszintjében és eliminációjában
- A transzporterek genetikai polimorfizmusa befolyásol bizonyos betegségekkel szembeni fogékonyságot, a betegségek súlyosságát és lefolyását
- A transzporterek genetikai polimorfizmusa befolyásolja számos gyógyszer ADME tulajdonságát, hatékonyságát és toxicitását
- A transzporterek genetikai polimorfizmusa befolyásolja a gyógyszer-interakciók következményeit, ezek hatását a más gyógyszerek hatékonyságára és toxicitására.

## Jövő feladatai

Standardizált transzporter tesztek kidolgozása, amelyek már a gyógyszerkutatás preklinikai fázisában jelzik a vizsgált hatóanyag transzportjában résztvevő transzporterek polimorfizmusának várható klinikai következményét

A gyógyszeres terápia személyre szabásának javítása megfelelő gyógyszerválasztás és dozírozás segítségével a transzporterek genetikai variáciája és klinikai adatok figyelembevételével

# Köszönetnyilvánítás

Veres Zsuzsa  
Szabó Mónika  
Bátai-Konczos Attila

Szabó Pál  
Magda Balázs



**Köszönöm a figyelmet!**