

# Γενετική και Ανεπιθύμητες Ενέργειες φαρμάκων

Δήμητρα Δεδούση\*, Κωνσταντίνα Καρλή\*, Μαρία-Δέσποινα Τσατσαρώνη\*, Παναγιώτης Χ. Μπαντούνας\*,  
Γεώργιος Π. Πατρινός

Πανεπιστήμιο Πατρών, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Πάτρα

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται ολοένα και μεγαλύτερη αύξηση του ενδιαφέροντος της επιστημονικής κοινότητας αναφορικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες από φάρμακα (ΑΕ). Αν και οι περισσότερες από αυτές είναι δοσοεξαρτώμενες και προβλέψιμες (τύπος Α), υπάρχει άλλη μια κατηγορία αντιδράσεων σε φάρμακα οι οποίες είναι πιο σπάνιες, ιδιόμορφες και χαρακτηρίζονται από αυξημένο ποσοστό θνησιμότητας (τύπος Β). Οι αντιδράσεις τύπου Β έχουν έντονο γενετικό χαρακτήρα και η εμφάνιση τους σχετίζεται με αλληλόμορφα γονιδίων ιστοσυμβατότητας (HLA, Human Leukocyte Antigen) με γονίδια ενζύμων που συμμετέχουν στον μεταβολισμό φαρμάκων, με

γονίδια μεταφορέων φαρμάκων και με διάφορους επιγενετικούς παράγοντες. Η σοβαρότητα των ΑΕ που εντάσσονται στον τύπο Β, όπως η φαρμακευτική ηπατοτοξικότητα και η τοξική επιδερμική νεκρόλυση, τονίζει την ανάγκη άμεσης αντιμετώπισης του προβλήματος. Το συγκεκριμένο άρθρο εστιάζει στην παρουσίαση του γενετικού υπόβαθρου των ανεπιθύμητων ενεργειών τύπου Β καθώς και στον ρόλο της επιστήμης της φαρμακογονιδιοματικής, η οποία βασίζεται στη γενετική δομή κάθε ατόμου και με την αξιοποίηση σύγχρονων μεθόδων μοριακής βιολογίας θα συμβάλει σε μεγάλο βαθμό, στην μείωση των περιστατικών ΑΕ.

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΥΡΗΘΕΙΟΥ:** Ανεπιθύμητες ενέργειες, Φαρμακογονιδιοματική, μεταβολισμός φαρμάκων, τοξικότητα φαρμάκων, γονοτυπική ανάλυση

## Εισαγωγή

Είναι γνωστό πως τα τελευταία χρόνια ολοένα και περισσότερο οι επιστήμονες δείχνουν έντονο ενδιαφέρον για την άμβλυνση των Ανεπιθύμητων Ενεργειών (ΑΕ) των φαρμάκων [1]. Συγκεκριμένα, γίνεται έντονος λόγος για τις ΑΕ ή ADRs (Adverse Drug Reactions) που

είναι οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε ένα φαρμακευτικό σκεύασμα παρά το γεγονός ορθής χορήγησης της δόσης [2]. Παράλληλα, μπορεί να προκληθεί διαταραχή της ομοιόστασης, αποτελώντας έτσι βασική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας. Οι ΑΕ αποτελούν το 6.2% των καθολικών νοσηλειών ετησίως [3], ενώ είναι και η

\* Αντεπιστέλλων Συγγραφέας

\* Οι συγγραφείς αυτοί συνέβαλαν ισότιμα στη σύνταξη αυτού του άρθρου.

Πανεπιστήμιο Πατρών, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Εργαστήριο Φαρμακογονιδιοματικής και Εξατομικευμένης Θεραπείας, Πανεπιστημιούπολη, Ρίο, 265 04, Πάτρα. Τηλέφωνο: 2610-962339, Email: gpatrinos@upatras.gr

4η αιτία θανάτου, με 106.000 ασθενείς να αποβιώνουν κάθε χρόνο [4]. Επιπλέον, συνιστούν κύριο λόγο απόρριψης έγκρισης αλλά και απόσυρσης ενός φαρμάκου από την κυκλοφορία [5].

Οι ΑΕ μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε δύο μεγάλες κατηγορίες, τις τύπου Α και τύπου Β, βάσει των χαρακτηριστικών που τις διέπουν. Οι ΑΕ τύπου Α είναι αντιδράσεις προβλέψιμες, δοσοεξαρτώμενες και σχετίζονται με τη θεραπευτική δράση του φαρμάκου [6]. Η συγκεκριμένη κατηγορία αποτελεί το 80% των συνολικών ΑΕ [7]. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η πρόκληση αιμορραγίας μετά τη χορήγηση αντιπηκτικών. Αντιθέτως, οι ΑΕ τύπου Β είναι απρόβλεπτες, δεν εξαρτώνται από τη δόσολογία της δραστικής ουσίας του σκευάσματος και συνήθως είναι ανεξάρτητες από τον στόχο του φαρμάκου, ιδιόμορφες και αρκετά σοβαρές ενέχοντας αυξημένη πιθανότητα θανάτου.

Τα κύρια όργανα και συστήματα οργάνων όπου παρατηρείται μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης ΑΕ τύπου Β είναι το δέρμα, το κυκλοφορικό και το πεπτικό σύστημα [8]. Οι δερματικές αντιδράσεις, οι οποίες παρατηρούνται έντονα, είναι τα κηλιδοβλατιδώδη εξανθήματα, το σύνδρομο Στίβενς Τζόνσον (SJS) και η τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN) [9, 10]. Μία σοβαρή και δυνητικά θανατηφόρα ΑΕ του κυκλοφορικού, αποτελεί το Σύνδρομο Φαρμακευτικής Υπερευαισθησίας (ΣΦΥ), που συνοδεύεται από ηωσινοφιλία και συστηματικές εκδηλώσεις. Τέλος, αρκετά φαρμακευτικά σκευάσματα εμφανίζουν ως ΑΕ τη Φαρμακοεπαγόμενη Ηπατοτοξικότητα (ΦΕΗ) [10].

Τα κηλιδοβλατιδώδη εξανθήματα είναι μια σχετικά ήπια δερματική βλάβη στην οποία περιλαμβάνονται κηλίδες και βλατίδες οι οποίες δεν εμφανίζουν απολέπιση, ενώ ταυτόχρονα μπορεί να παρατηρηθεί μέτριος ή σοβαρός κνησμός [11]. Τα δύο δερματικά σύνδρομα τα οποία αναφέρθηκαν, το SJS και το TEN, στην πραγματικότητα αφορούν τον ίδιο τύπο ΑΕ. Είναι σπάνιες και οξείες δερματικές αντιδράσεις λόγω φαρμάκων. Παρουσιάζεται απώλεια στρωμάτων του δέρματος ή των βλεννογόνων. Τα υπαίτια φαρμακευτικά προϊόντα συνήθως είναι σουλφοναμίδες και η πενικιλίνη [12]. Συγκεκριμένα, το SJS χαρακτηρίζεται από ποσοστό απώλειας δέρματος μικρότερο του 10%. Στο TEN το αντίστοιχο ποσοστό, είναι μεγαλύτερο από 30% της συνολικής επιφάνειας του δέρματος και των βλεννογόνων, και έτσι καθίσταται δυνητικά θανατηφόρο [13].

Οι πιο σοβαρές ΑΕ τύπου Β είναι το ΣΦΥ και το ΦΕΗ. Το ΣΦΥ χαρακτηρίζεται από υψηλό πυρετό, φλεγμονή των σπλάχνων, διόγκωση των λεμφαδένων και αιματο-

λογικές αλλοιώσεις, όπως η ηωσινοφιλία των λεμφοκυττάρων [14]. Η θνητότητα του υπολογίζεται περίπου στο 10%, ενώ αρκετά φάρμακα έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση του συγκεκριμένου συνδρόμου, ιδίως αντιβιοτικά αλλά και φαρμακευτικά σκευάσματα που μειώνουν τα επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα [15]. Ο θάνατος στις περιπτώσεις αυτές επέρχεται, συνήθως, από οξεία φλεγμονή των σπλαχνικών οργάνων. Ωστόσο, η ΦΕΗ αποτελεί την πιο συχνή ΑΕ. Υψηλό κίνδυνο εμφάνισης παρουσιάζουν τα άτομα άνω των 50 ετών [16]. Αξιοσημείωτο ποσοστό για ΦΕΗ αποδίδεται κυρίως σε ουσίες για απώλεια σωματικού βάρους και μυϊκή γράμμωση όσο και σε διάφορα αντιβιοτικά, καθιστώντας αυτή την ΑΕ συχνότερη αιτία απόσυρσης φαρμάκου από την αγορά [17].

Η εμφάνιση των ΑΕ στα συγκεκριμένα συστήματα οργάνων οφείλεται στον μηχανισμό του μεταβολισμού των φαρμάκων στον ανθρώπινο οργανισμό. Κατά το μεταβολισμό του φαρμάκου τα λιποφιλικά στοιχεία του προφαρμάκου (parent drug) μετατρέπονται σε περισσότερο πολικά και υδρόφιλα στοιχεία, τα οποία ονομάζονται μεταβολίτες. Αυτή η διαδικασία χωρίζεται σε δύο φάσεις, τη φάση Ι που είναι και η καταβολική και στην οποία τα λιποφιλικά στοιχεία συνδέονται με κάποιο ένζυμο μετατροπής, όπως τα ένζυμα της υπεροξεικογένειας των CYP, και μετατρέπονται σε μεταβολίτες και στη φάση ΙΙ στην οποία είναι το αναβολικό τμήμα της διαδικασίας ώστε να προκύψει η τελική, ενεργή μορφή [18]. Η προαναφερθείσα πορεία συμβαίνει κατά κανόνα στο ήπαρ και σε μικρότερη συχνότητα στους νεφρούς, στο πλάσμα και στους πνεύμονες. Για τον λόγο αυτό οι ΑΕ συνήθως είναι ηπατικές βλάβες ή δυσλειτουργίες, για παράδειγμα, του κυκλοφορικού συστήματος [19].

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί σε φάρμακα ή σε μεταβολίτες τους που γίνονται αντιληπτά από το ανοσοποιητικό σύστημα ως αντιγόνα, και συνεπώς παρουσιάζονται από ειδικά αντιγόνα ιστοσυμβατότητας (HLA, Human Leukocyte Antigens) στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και ύστερα αναγνωρίζονται από τα Τ λεμφοκύτταρα (T-cells) μέσω των υποδοχέων τους (TCRs, T-Cell Receptors), οδηγώντας σε ενεργοποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων [2].

### HLA μόρια και υπερευαισθησία σε φάρμακα

Η συσχέτιση του αλληλόμορφου HLA-B\*58:01 με το φάρμακο αλλοπουρινόλη, και την εκδήλωση ΑΕ σε αυτό, όπως τα σύνδρομα SJS και TEN, είναι μη εθνο-ειδική, σε αντίθεση με άλλα αλληλόμορφα [21]. Ο έλεγχος για την ύπαρξη του γονιδίου προασπίζει δυνητικά τους

ασθενείς από την εκδήλωση TEN και SJS. Έχει παρατηρηθεί υψηλή συχνότητα του αλληλόμορφου στους Χαν (8,8-10,9%) που είναι βασική εθνότητα της Κίνας, και σε άλλους πληθυσμούς όπως στην Ταϊλάνδη, στην Κορέα και στην Ιαπωνία [22]. Το HLA-B\*58:01 έχει αποδειχθεί έγκυρος γενετικός δείκτης και ακολουθείται ανάλογη θεραπευτική στρατηγική με γονοτύπηση και εντοπισμό του. Σε ασθενείς που στερούνται το αλληλόμορφο χορηγείται αλλοπουρινόλη, ενώ σε φορείς αλληλόμορφου ακολουθείται εναλλακτικό θεραπευτικό σχήμα με άλλες δραστικές ουσίες όπως η φεβουξοστάτη [23].

Άλλο αλληλόμορφο της οικογένειας των HLA, το HLA\*57:01, έχει συσχετιστεί με ΑΕ κατά τη θεραπεία με αμπακαβίρη. Πρόκειται για έναν νουκλεοσιδικό αναστολέα της αντίστροφης μεταγραφάσης που είθισται να χορηγείται συνδυαστικά για την αντιμετώπιση του HIV [24]. Το 5-8% των ασθενών που λάμβαναν αμπακαβίρη εμφάνισαν μέσα σε μόλις 6 εβδομάδες συμπτώματα υπερευαισθησίας, μεταξύ των οποίων πυρετός, αίσθημα κόπωσης, αναπνευστικά και γαστρεντερικά συμπτώματα καθώς και δερματικά εξανθήματα όπως το σύνδρομο SJS/TEN και συστηματικός ερυθρελάτης λύκος (ΣΕΛ). Με γονοτυπική ανάλυση διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς αυτοί ήταν φορείς του αλληλομόρφου HLA\*57:01 [25]. Εντούτοις, καθώς μόλις ένα 5% του πληθυσμού εμφανίζει υπερευαισθησία λόγω κάποιου μεταλλαγμένου HLA αλληλομόρφου, δεν συνηθίζεται προληπτικός γενετικός έλεγχος [26]. Ωστόσο, σε πρόθεση χρήσης αμπακαβίρης προτείνεται γενετικός έλεγχος συγκεκριμένα για το HLA\*57:01, για την πρόληψη τυχόν συμπτωμάτων υπερευαισθησίας.

Ένα ακόμα φάρμακο που αλληλεπιδρά με το προαναφερθέν μεταλλαγμένο HLA μόριο είναι η φλουκλοξακιλλίνη, μια ημισυνθετική πενικιλίνη με στενό φάσμα δράσης έναντι Gram-θετικών βακτηρίων. Το φάρμακο προσδένεται ομοιοπολικά με κατάλοιπα λυσίνης στην αλβουμίνη, πετυχαίνοντας αυξημένη συγγένεια με το HLA-B\*57:01 [27]. Ποσοστό 1:500 έως 1:1000 των φορέων του αλληλομόρφου HLA-B\*57:01, που ακολουθούν θεραπεία με φλουκλοξακιλλίνη, εμφανίζουν ΦΕΗ, ενώ το 85% των ατόμων που πάσχουν από ΦΕΗ φέρουν το συγκεκριμένο μεταλλαγμένο αλληλόμορφο. Τα χαμηλά ποσοστά εμφάνισης ΦΕΗ αιτιολογούν την έλλειψη πρόληψης μέσω γενετικής ανίχνευσης σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται φλουκλοξακιλλίνη [28].

Η αμοξικιλίνη και το κλαβουλανικό οξύ είναι δύο ευρέως γνωστές δραστικές ουσίες οι οποίες πολύ συχνά βρίσκονται στο ίδιο φαρμακευτικό σκεύασμα. Η αμοξικιλίνη χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση

βακτηριακών λοιμώξεων καθώς αναστέλλει ένζυμα της βιοσύνθεσης της βακτηριακής πεπτιδογλυκάνης. Από την άλλη το κλαβουλανικό οξύ συνεργεί με την αμοξικιλίνη διότι βασικά απενεργοποιεί τα ένζυμα που την απενεργοποιούν. Αυτός ο συνδυασμός οδηγεί σε ένα πολύ ισχυρό και αποτελεσματικό αντιβιοτικό για τη θεραπεία πνευμονιών, βρογχίτιδας, ωτίτιδας και λοιμώξεων του ουροποιητικού [29]. Εντούτοις, η χρήση του αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΦΕΗ, με πιθανότητα ως 31% στα άτομα που φέρουν το αλληλόμορφο HLA-DRB1\*15:01, το οποίο και βρίσκεται σε υψηλή συχνότητα στους Καυκάσιους [30]. Επίσης ΦΕΗ, σε ποσοστό 24%, παρουσίασαν μετά τη χορήγηση συνδυασμού κλαβουλανικού οξέος με αμοξικιλίνη, άτομα με το αλληλόμορφο HLA-A\*02:01 (στους Καυκάσιους) και το HLA-B\*18:01 (μόνο στους Λατινογενείς) [31].

Φορείς του HLA-DRB1\*15:01 παρουσίασαν αυξημένη εμφάνιση ηπατικών ΑΕ μετά από χορήγηση λουμιρακοξίμης [32]. Πρόκειται για μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο της κατηγορίας των εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης-2 [33]. Ενδεικνύται για τη οστεοαρθρίτιδα γονάτου και ισχίου. Ωστόσο έχει ανακληθεί η άδεια κυκλοφορίας για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που το περιέχουν. Η λουμιρακοξίμη και το κλαβουλανικό οξύ, τα οποία εμφανίζουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ΦΕΗ, δεν εμφανίζουν ομολογία στην δομή τους ούτε στον εντοπισμό της δράσης τους. Η λουμιρακοξίμη προκαλεί συνήθως ηπάτωμα, ενώ ο συνδυασμός κλαβουλανικού και αμοξικιλίνης προκαλεί χολόσταση.

Υπάρχουν δύο αλληλόμορφα (HLA B\*15:02 και HLA A\*31:01) που έχουν ενοχοποιηθεί για την υπερευαισθησία στην καρβαμαζεπίνη, η οποία χρησιμοποιείται για την καταπολέμηση της επιληψίας, επώδυνων νευρολογικών παθήσεων καθώς και της διπολικής διαταραχής. Αν όμως χορηγηθεί καρβαμαζεπίνη σε άτομα που φέρουν αυτά τα αλληλόμορφα υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης ΚΕ, SJS και TEN [34, 35]. Ιδιαίτερο όμως ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα ευρήματα της Πληθυσμιακής Φαρμακογονιδιωματικής σύμφωνα με τα οποία πληθυσμοί διαφορετικών εθνικοτήτων παρουσιάζουν διαφορετική συχνότητα εμφάνισης τόσο των διαφόρων αλληλομόρφων όσο και των παθήσεων με τις οποίες αυτά σχετίζονται. Αυτό συμβαίνει καθώς η ομάδα των γονιδίων HLA είναι από τις κορυφαίες σε πολυμορφικότητα στους ανθρώπους. Έτσι η κατανομή των διαφόρων αλληλομόρφων διαφέρει αρκετά από μία πληθυσμιακή ομάδα σε άλλη [36]. Πιο συγκεκριμένα, το αλληλόμορφο HLA B\*15:02 έχει μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης στους



Κινέζους Χαν και τους Ταϊλανδούς και σχετίζεται κυρίως με την εμφάνιση SJS [35, 37]. Αντίθετα, το αλληλόμορφο HLA A\*31:01 εμφανίζεται συχνότερα στους Κινέζους Χαν, τους Ιάπωνες και τους Καυκάσιους, και σχετίζεται τόσο με την εμφάνιση SJS όσο και με ΣΦΥ. Μάλιστα ει- κάζεται ότι το HLA-A\*31:01 μπορεί να αυξήσει το ρίσκο εμφάνισης SJS/TEN στους Ευρωπαίους κατά 8-26%. Αντίθετα, η απουσία του μειώνει το ρίσκο κατά 3-5% στους Ευρωπαίους.

### Ένζυμα και ΑΕ φαρμάκων

#### Υπεροικογένεια CYP

Το CYP2C19 είναι ένα ένζυμο το οποίο συμμετέχει στο μεταβολισμό τουλάχιστον του 10% των πλέον συνταγογραφούμενων φαρμάκων, ενώ είναι και το σημαντικότερο ένζυμο για το μεταβολισμό της κλοπιδογρέλης, ενός προφαρμάκου αντιθρομβωτικής δραστικής ουσίας [38, 39]. Πολυμορφισμοί στο γονίδιο του CYP2C19 δημιουργούν διάφορους μεταβολικούς φαινότυπους. Ένας φορέας δυο αλληλομόρφων μειωμένης λειτουργικότητας -CYP2C19\*2, CYP2C19\*3- αντιστοιχεί σε έναν φτωχό μεταβολιστή (PM, Poor Metabolizer). Ομοίως, υπερταχύς μεταβολιστής (UM, Ultrarapid Metabolizer) καλείται όποιος φέρει 1 ή και 2 αλληλόμορφα CYP2C19\*17. Ο τελευταίος είναι ένας αρκετά συχνός φαινότυπος, με ποσοστό που υπερβαίνει το 30% στους Καυκάσιους πληθυσμούς [40].

Λόγω αυτής της διαφοροποίησης στο ρυθμό μεταβολισμού του προφαρμάκου, η δόση που χορηγείται στον κάθε ασθενή θα πρέπει να προσαρμόζεται, ώστε να προληφθούν τυχόν ΑΕ, όπως περιστατικά αιμορραγίας ή θρομβώσεις λόγω μεγαλύτερης ή μικρότερης, αντίστοιχα, δόσης από αυτή που φυσιολογικά μπορεί να μεταβολίσει ο ασθενής. Η ανάγκη ελέγχου της δόσης έχει ληφθεί υπόψη από τον FDA με την ανανέωση του φύλλου οδηγιών της κλοπιδογρέλης, στο οποίο επισημαίνεται η σημασία της γνώσης του γονοτύπου του ασθενή ως προς τα αλληλόμορφα του CYP2C19 πριν την έναρξη θεραπείας με το φάρμακο αυτό [41].

Η βαρφαρίνη, επίσης αντιθρομβωτικό φάρμακο, μεταβολίζεται από ένζυμα του κυτοχρώματος P450. Ειδικότερα, το CYP2C9 καταβολίζει το κατά 8 φορές δραστικότερο εναντιομερές της βαρφαρίνης άρα είναι και το κύριο υπεύθυνο ένζυμο για την επεξεργασία της [42]. Πολυμορφισμοί του γονιδίου CYP2C9, όπως ο CYP2C9\*2 και ο CYP2C9\*3, συναντώνται με συχνότητα 11% και 7% αντίστοιχα στους Καυκάσιους, και προκαλούν μειωμένη ικανότητα μεταβολισμού της βαρφαρίνης, με φυσικό επακόλουθο τη συσσώρευσή της στον

οργανισμό. Αυτό μπορεί να προληφθεί με μείωση της δόσης στο 1/3 για τους φορείς του CYP2C9\*2 και στο 1/5 για τους φορείς του CYP2C9\*3 [43].

Συμπληρωματικά με το CYP2C9, αλληλεπιδρά με τη βαρφαρίνη και το ένζυμο VKORC1 (vitamin K epoxide reductase complex, subunit 1). Πρόκειται για ένα ένζυμο που ενεργοποιεί τη βιταμίνη K και μέσω αυτής τις πρωτεΐνες που σχηματίζουν το θρόμβο [44]. Γενετικές παραλλαγές στο γονίδιο VKORC1 σε συνδυασμό με τη θεραπεία με βαρφαρίνη μπορεί να προκαλέσουν ανοχή στη βαρφαρίνη, όπου το ένζυμο VKORC1 είναι ανίκανο να προσδέσει ισχυρά το φάρμακο, με αποτέλεσμα μικρότερη απόδοση, καθώς δεν αναστέλλεται η φυσιολογική δράση του ενζύμου, απλά απαιτείται μεγαλύτερη δόση βαρφαρίνης από την κανονική. Από την άλλη, μεταλλαγμένα αλληλόμορφα του γονιδίου είναι δυνατόν να παράξουν μειωμένη ποσότητα ενζύμου. Με φυσιολογική δόση βαρφαρίνης, σε άτομα που φέρουν τα συγκεκριμένα αλληλόμορφα, υπερκαλύπτεται η δράση του VKORC1 και απαιτείται μείωση της δόσης ώστε να περιοριστεί ο κίνδυνος αιμορραγιών [45]. Τα παραπάνω αποδεικνύουν τη σημασία ενός προληπτικού γενετικού ελέγχου τόσο για τα αλληλόμορφα του CYP2C9 όσο και για τα VKORC1 αλληλόμορφα πριν από τη χορήγηση βαρφαρίνης, και την επακόλουθη προσαρμογή της δόσης, ώστε να προληφθούν ανεπιθύμητα συμβάντα που αφορούν τόσο την έλλειψη όσο και τη συσσώρευση της στον οργανισμό του ασθενή.

Το ένζυμο υδροξυλάση της 4-δεβρυσκοκουλίνης (CYP2D6) συνιστά έως και το 2% της ηπατικής περιεκτικότητας σε κυτοχρώματα P450 και εμπλέκεται στον μεταβολισμό του 25% περίπου των συνταγογραφούμενων φαρμάκων. Βιομετατρέπει κυρίως τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και αντιψυχωσικά φάρμακα όπως αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης, β-αναστολείς, αναλγητικά και οπιοειδή, καταγράφοντας αξιοσημείωτη συνεισφορά ως διαγνωστικός δείκτης στον τομέα της Ψυχιατρικής. Κωδικοποιείται από ένα έντονα πολυμορφικό γονίδιο αφού έως τώρα εντοπίζονται πάνω από 80 γενετικές παραλλαγές, ωστόσο σε συγκεκριμένες εθνοτικές ομάδες αρκεί η ταυτοποίηση κοινών αλληλομόρφων. Σε Καυκάσιους πληθυσμούς η ανάλυση τεσσάρων κοινών πολυμορφισμών του CYP2D6 (\*3, \*4, \*5, \*6) αντιστοιχεί στο 95% φτωχών και υπερταχέων μεταβολιστών του ενζύμου ενώ σε ασιατικούς πληθυσμούς τα αλληλόμορφα CYP2D6 (\*10, \*14), που προκαλούν μειωμένη έκφραση, έχουν συχνότητα 10-50% [46, 47].

Το CYP2D6 ρυθμίζει τη δράση και την τοξικότητα που

ενδεχομένως μπορεί να προκαλέσει το προφάρμακο κωδεΐνη κατά τη βιομετατροπή του στο μεταβολικά ενεργό προϊόν του, τη μορφίνη, η οποία δρα αποτελεσματικότερα κατά του πόνου. Σημειώνεται πως το 1-10% των Καυκάσιων πληθυσμών έχουν αυξημένη δραστηριότητα του ενζύμου και, ως υπερταχείς μεταβολιστές, στις συνήθεις δόσεις κωδεΐνης εκδηλώνουν ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω υψηλών επιπέδων μορφίνης στο πλάσμα [48].

Η εκ των προτέρων γνώση πολυμορφισμών που επηρεάζουν τη λειτουργικότητα του CYP2D6 έχει επίσης σημαντική εφαρμογή στη θεραπεία γυναικών με καρκίνο του μαστού με ταμοξιφαίνη, ένα εξαιρετικά αποτελεσματικό κυτταροτοξικό φάρμακο που όμως χαρακτηριστικό της δράσης του είναι η πρόκληση εξάψεων στους ασθενείς. Η ταμοξιφαίνη θεωρείται κλασικό προφάρμακο που ενεργοποιείται μέσω του ενζύμου CYP2D6. Επομένως, γυναίκες με δύο αλληλόμορφα CYP2D6 (CYP2D6 \*4/\*4) εμφανίζουν μειωμένη εμφάνιση εξάψεων αλλά αυξημένο κίνδυνο υποτροπής της νόσου. Σε γυναίκες που έχουν διαγνωστεί με καρκίνο του μαστού συνηθίζεται η συγχορήγηση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων, όπως εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης, για την ανακούφιση των εξάψεων και την αντιμετώπιση της κατάθλιψης. Αρχικά, τα αποτελέσματα της συγχορήγησης ήταν θετικά, μακροπρόθεσμα όμως διαπιστώθηκε ότι ενώ γονοτυπικά το ένζυμο CYP2D6 ήταν λειτουργικό, στο φαινότυπο ο ασθενής εμφανιζόταν ως φτωχός μεταβολιστής. Αυτό συμβαίνει λόγω της ισχυρής καταστολής του ενζύμου από τα αντικαταθλιπτικά, με συνέπεια μειωμένο ποσοστό επιβίωσης των ασθενών. Αποδεικνύεται, λοιπόν, πως στο πλαίσιο της εξατομίκευσης της θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όλες οι παράμετροι που επηρεάζουν την ανταπόκριση ενός ασθενούς [49].

### Άλλα μεταβολικά ένζυμα

Αναφορικά με το ένζυμο UGT1A1 και συγκεκριμένα με την παρουσία του αλληλόμορφου UGT1A1\*28 σε ασθενείς που λαμβάνουν ιρινοτεκάνη, παρατηρείται εκδήλωση ουδετεροπενίας 3ου-4ου βαθμού και διάρροιας 3ου-4ου βαθμού, που εμφανίζονται προσεγγιστικά στο 35% και 25% των ασθενών αντίστοιχα, ιδίως σε περίπτωση ομοζυγωτία. Βάσει των δεδομένων ο FDA προέβη στην ανανέωση των οδηγιών του σκευάσματος ιρινοτεκάνης, ώστε να μειωθεί η συνιστώμενη δόση σε ασθενείς με το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο. Ομοίως, η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Ιατρικής Ογκολογίας (EEO) συνιστά τη γονοτύπηση για το γονίδιο, πριν τη χορήγηση

του φαρμάκου, σε ασθενείς με υποψία ανεπάρκειας UGT1A1 [50, 51].

Το ένζυμο TPMT ή αλλιώς θειοπουρινική 5-μεθυλτρανσφεράση είναι υπεύθυνο για τον μεταβολισμό των θειοπουρινών, δηλαδή της 6-μερκαπτοπουρίνης, της 6-θειογουανίνης και της αζαθειοπρίνης [52]. Οι ουσίες αυτές είναι ανοσοκατασταλτικές και χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του νεοπλασματικού συνδρόμου και την καταπολέμηση παιδιατρικών παθήσεων, όπως η λεμφοβλαστική λευχαιμία, καθώς και διαταραχές στην λειτουργία του ανοσοποιητικού. Ο γονότυπος κάθε ατόμου αναφορικά με τα μεταλλαγμένα (TPMT \*2,\*3A,\*3C κ.α.) αλληλόμορφα του TPMT έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση έως και παντελή έλλειψη της ενεργότητας του ενζύμου στους ενδιάμεσους και φτωχούς μεταβολιστές αντίστοιχα, οι οποίοι αντιπροσωπεύουν το 11% του πληθυσμού. Η θεραπεία με πλήρη δόση θειοπουρινών σε αυτά τα άτομα μπορεί να επιφέρει σοβαρές επιπλοκές (λευκοπενία, μυελοτοξικότητα, αναιμίες, αυτοάνοσα νοσήματα κ.α.) έως και θάνατο [53, 54]. Για αυτό κρίνεται απαραίτητη η γονοτύπηση των ασθενών και η κατάλληλη τροποποίηση των θεραπειών, ήτοι μείωση τόσο της δόσης των φαρμάκων, όσο και της συχνότητας λήψης τους και σε ακραίες περιπτώσεις, την επιλογή εναλλακτικών θεραπευτικών μεθόδων [52].

Η ανεπάρκεια της αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης (G6PD) είναι αρκετά συχνό φαινόμενο, αφού περίπου 400 εκατομμύρια άνθρωποι πάσχουν από αυτή. Αυξημένη συχνότητα εμφάνισης παρατηρείται στην Αφρική, στην Ασία, και στη Μεσόγειο. Χαρακτηρίζεται από φυλοσύνδετη υπολειπόμενη κληρονομικότητα, επομένως υπάρχουν άτομα με ενεργότητα του ενζύμου μικρότερη του 30% και έντονα συμπτώματα της υπολειτουργίας του, ενώ υπάρχουν γυναίκες ετεροζυγώτες που φέρουν μόνο ένα X χρωμόσωμα με την G6PD μετάλλαξη και εμφανίζουν ήπια συμπτώματα. Ουσιαστικά ο ρόλος του ενζύμου είναι να προστατεύει τα ερυθρά αιμοσφαίρια από οξειδωτική καταστροφή, διατηρώντας το NADPH (Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate) και την γλουταθειόνη σε υψηλά επίπεδα [55]. Όταν τα επίπεδα του G6PD είναι χαμηλά, δεν υπάρχει η απαιτούμενη ποσότητα NADPH. Αυτό οδηγεί σε αδυναμία μετατροπής του H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> σε H<sub>2</sub>O, άρα σε τοξικότητα και αιμόλυση. Σε ασθενείς με έλλειψη του G6PD παρατηρείται αυξημένη εμφάνιση αιμόλυσης μετά τη χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που αυξάνουν την παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου, όπως ελευθέρων ριζών οξυγόνου. Αντιβιοτικά φάρμακα με σουλφοναμίδες ή σαλικυλικό οξύ αλλά και ανθε-

λονοσιακά, όπως είναι η χλωροκίνη, δεν χορηγούνται σε άτομα με έλλειψη του ενζύμου [56]. Πλέον, υπάρχουν εγκεκριμένοι πίνακες που υποδεικνύουν τα φαρμακευτικά σκευάσματα τα οποία πρέπει να αποφεύγονται από τα άτομα αυτά, ώστε να μην εμφανίσουν ΑΕ.

### Μεταφορείς Φαρμάκων

Οι μεταφορείς φαρμάκων συνιστούν υπεροικογένεια διαμεμβρανικών πρωτεϊνών μεγάλης φαρμακολογικής και τοξικολογικής σημασίας, καθώς εμπλέκονται στη διακυτταρική μεταφορά ουσιών. Κατέχουν σημαίνοντα ρόλο σε κυτταρικούς φραγμούς (αιματοεγκεφαλικός, αιματορχικός φραγμός) υψηλής ευαισθησίας σε ουσίες, διατηρώντας τη διαπερατότητα τους σε χαμηλά επίπεδα και περιορίζοντας έτσι τη βιοδιαθεσιμότητα των φαρμάκων. Πολυμορφισμοί στα γονίδια των μεταφορέων φαρμάκων μπορούν να τροποποιήσουν τον ρυθμό απορρόφησης και απέκκρισης και την κατανομή των σχετιζόμενων χορηγούμενων φαρμάκων επηρεάζοντας τελικά την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά τους [57].

Στην πρώτη κατηγορία των μεταφορέων ανήκουν 49 γονίδια που χωρίζονται σε 7 υποοικογένειες από το ABCA έως το ABCG [58]. Ο πιο μελετημένος μεταφορέας της κατηγορίας αυτής, είναι η Ρ-γλυκοπρωτεΐνη που παρατηρήθηκε για πρώτη φορά το 1976 λόγω της υπερέκφρασής της σε καρκινικά κύτταρα και της ανθεκτικότητας που προσδίδει σε αυτά ενάντια σε πληθώρα αντινεοπλασματικών φαρμάκων (βινκριστίνη). Η Ρ-γλυκοπρωτεΐνη απαντά σε όλο το μήκος του εντερικού αυλού με έντονη παρουσία στο λεπτό έντερο. Ως αντλία εκροής περιορίζει τη βιοδιαθεσιμότητα των φαρμάκων που λαμβάνονται δια του στόματος και είναι προσδέτες της, προωθώντας την αποβολή τους πίσω στον εντερικό αυλό. Μια χαρακτηριστική περίπτωση αποτελεί η ταξόλη, ένα αντικαρκινικό φάρμακο, που χορηγείται ενδοφλεβίως, καθώς ως προσδέτης της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης δεν απορροφάται από το έντερο. Με τον μεταφορέα αλληλεπιδρούν αρκετά φάρμακα πολλών κατηγοριών όπως αναστολείς πρωτεασών, στεροειδή, καρδιακά φάρμακα (π.χ. διγοξίνη) [59,60]. Είναι γνωστό επίσης ότι η κυκλοσπορίνη (αναστολέας καλσινευρίνης) απεκκρίνεται φυσιολογικά από τα νεφρά μέσω της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης. Σε σύγκριση με φορείς αρχέγονων αλληλομόρφων, άτομα που φέρουν αλληλόμορφα παραλλαγμένα στα εξώνια 21 ή 26 εμφανίζουν μειωμένη δραστηριότητα του μεταφορέα και συνεπακολουύθως υψηλή ενδοκυτταρική συγκέντρωση κυκλοσπορίνης που οδηγεί σε νεφροτοξικότητα [61].

Η δεύτερη κατηγορία μεταφορέων ταξινομείται σε 46 υποοικογένειες με αναγνωρισμένα περίπου 360 γονίδια. Ιδιαίτερη σημασία στη διάθεση φαρμάκων στο ήπαρ, και συγκεκριμένα της μεταφορμίνης, κατέχει ο μεταφορέας οργανικών κατιόντων-1 (ΜΟΚ1) που εκφράζεται σε ηπατοκύτταρα, επιτελώντας την πρόσληψη των αντίστοιχων ουσιών σε αυτά. Η μεταφορμίνη χορηγείται για τη θεραπεία του διαβήτη τα τελευταία 50 χρόνια, ενώ μόλις το 2007 δημοσιεύτηκαν τα πρώτα αποτελέσματα φαρμακογονιδιωματικών μελετών. Προσδιορίστηκε ότι αλληλεπιδρά με το ΜΟΚ1 και η εισροή της στο ηπατοκύτταρο και, άρα, η θεραπευτική δράση υποβαθμίζεται από πολυμορφισμούς του γονιδίου του ΜΟΚ-1. Οι ασθενείς με τις παραλλαγές που προκαλούν μειωμένη λειτουργία του ΜΟΚ-1 εμφανίζουν σημαντικά μειωμένη υπογλυκαιμική ανταπόκριση στη μεταφορμίνη, και δεν επιτυγχάνεται η θεραπευτική δράση του φαρμάκου.

Αντίστοιχη περίπτωση αποτελεί ο μεταφορέας οργανικών ανιόντων (ΜΟΑ) των ηπατικών κυττάρων που αλληλεπιδρά με μια μεγάλη κατηγορία φαρμάκων, τις στατίνες. Οι στατίνες, ως αναστολείς της αναγωγής ΗΜG-CoA, χορηγούνται για τη θεραπεία της χοληστερολαιμίας και τη διαχείριση της αθηροσκλήρυνσης, και δρουν στο ηπατοκύτταρο, όπου εισέρχονται μέσω του μεταφορέα. Σε ασθενείς φέροντες το αλληλόμορφο SLCOB1\*5, υπεύθυνο για την μειωμένη λειτουργικότητα του μεταφορέα, οι στατίνες παραμένουν στη συστηματική κυκλοφορία, γεγονός που έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση ραβδομυόλυσης και μυοπάθειας [62, 63]

### Επιγενετικοί παράγοντες

Το γενετικό υπόβαθρο των ΑΕ δεν περιορίζεται μόνο στο επίπεδο των γονιδίων αλλά συμπεριλαμβάνει και μηχανισμούς που ελέγχουν τη γονιδιακή έκφραση και την εν γένει λειτουργία του γονιδιώματος χωρίς να κωδικογραφούνται από την νουκλεοτιδική αλληλουχία. Αυτοί ονομάζονται επιγενετικοί παράγοντες [64] και παρουσιάζουν ενδιαφέρον ως προς την ενεργοποίηση και απενεργοποίηση των γονιδίων που σχετίζονται με την απορρόφηση, τη κατανομή, τον μεταβολισμό και την απέκκριση των φαρμακευτικών ουσιών από τον οργανισμό, γνωστών ως ADME. Η επιγενετική ρύθμιση περιλαμβάνει τις διαδικασίες της μεθυλίωσης του DNA, των τροποποιήσεων των ιστονών καθώς και τις λειτουργίες των μη κωδικών μορίων RNA [64, 65]. Η μεθυλίωση του DNA είναι η προσθήκη μιας μεθυλομάδας σε μια κυτοσίνη ή γουανίνη (CpG dinucleotide sites ή CpG islands), η οποία επιτελείται από το ένζυμο DNA μεθυλοτρανσφεράση (DNMT) [66]. Οι μεταμεταφρα-

στικές τροποποιήσεις των ιστονών περιλαμβάνουν τη μεθυλίωση, την ακετυλίωση ή τη φωσφορυλίωση (προσθήκη ομάδας -CH<sub>3</sub>, -COCH<sub>3</sub> ή -PO<sub>4</sub>- αντίστοιχα) στις ουρές που σχηματίζουν οι ιστόνες (histone tails) [67]. Τόσο η μεθυλίωση του DNA όσο και οι τροποποιήσεις των ιστονών επηρεάζουν σημαντικά την ενεργοποίηση ή την καταστολή της γονιδιακής έκφρασης. Τέλος, τα μη κωδικά RNA συμβάλλουν στην τελική διαμόρφωση των πρωτεϊνικών προϊόντων της μετάφρασης. Μεταβολές στη λειτουργία των επιγενετικών παραγόντων από την εμβρυϊκή κιάλας περίοδο μπορεί να επιφέρουν τη γέννηση ατόμων με λανθασμένο «επιγενετικό προγραμματισμό» (epigenetic programming) που έχει ως αποτέλεσμα τη γέννηση ατόμων με γενετική προδιάθεση σε ασθένειες και αποτελεί αίτιο εμφάνισης σοβαρών ΑΕ, περιλαμβανομένων των τερατογενέσεων (teratogenic drug properties) [68].

Διάφορα φάρμακα, μεταξύ των οποίων και το βαλπροϊκό οξύ (VPA), έχει δειχθεί ότι αλληλεπιδρούν με επιγενετικούς στόχους. Το VPA είναι φάρμακο των παθήσεων του κεντρικού νευρικού συστήματος και χρησιμοποιείται είτε μόνο του κατά της επιληψίας είτε σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα κατά της μανίας και της διπολικής διαταραχής, ενώ σε κάποιες χώρες έχει εγκριθεί και για χρήση κατά της ημικρανίας. [69]. Ενδοκυτταρικά, στοχεύει στις απακετυλάσες των ιστονών (HDAC), και με την αναστολή τους πετυχαίνει την ενεργοποίηση ή την καταστολή γονιδίων [70]. Ένα γονίδιο-στόχος είναι και το προαναφερθέν CYP2C9, βασικό γονίδιο στο μεταβολισμό φαρμάκων. Οι αλλαγές στην έκφραση των γονιδίων λόγω της δράσης του VPA έχουν συσχετισθεί με την πρόκληση τερατογένεσης και γνωστικών διαταραχών σε βρέφη που εκτέθη-

καν στο φάρμακο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης [71, 72]. Αυτές και άλλες ΑΕ οδήγησαν σε σύσταση αποφυγής χορήγησης του VPA τόσο στις εγκύους όσο και σε οποιαδήποτε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, ενώ αναζητήθηκαν εναλλακτικές θεραπείες κατά της επιληψίας, ώστε το περιβάλλον της μήτρας να είναι ασφαλές για την ανάπτυξη του εμβρύου [73].

### Συμπεράσματα

Οι ΑΕ φαρμάκων αποτελούν ένα μείζον πρόβλημα το οποίο επηρεάζει ένα αξιοσημείωτο ποσοστό του παγκόσμιου πληθυσμού ετησίως. Συνεπώς, ο κλάδος υγείας καλείται να λάβει δραστικότερα μέτρα, τόσο για την επαρκή ενημέρωση των πολιτών σχετικά με τις πιθανές επιπτώσεις που μπορούν να επιφέρουν οι φαρμακευτικές αγωγές, όσο και για την αποτελεσματική αντιμετώπιση του ίδιου του προβλήματος εμφάνισης τους.

Ειδικότερα, οι γενετικοί βιοδείκτες που σχετίζονται με ΑΕ αποτελούν μια σημαντική πληροφορία που συνιστάται να λαμβάνουν υπόψιν τους οι επαγγελματίες υγείας [74]. Με αυτόν τον τρόπο, θα γίνονται ανά περίπτωση τροποποιήσεις στην θεραπευτική προσέγγιση από τον θεράποντα, με στόχο την βέλτιστη ανάρρωση του πάσχοντος.

Γίνεται σταδιακά αντιληπτό, πως η εφαρμογή της φαρμακογονιδιωματικής για τον περιορισμό της εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκων κατά την εκάστοτε θεραπεία είναι άκρως επωφελής. Οι τεχνικές που αναπτύσσει και η παραγόμενη γνώση αποτελούν καθοριστικούς παράγοντες στην προσπάθεια μείωσης ή εξάλειψης των περιστατικών ΑΕ. ●



## ABSTRACT

# Genetics and Adverse Drug Reaction

Dimitra Dedousi, Konstantina Karli, Maria-Despoina Tsatsaroni, Panagiotis C. Bantounas, George P. Patrinos

University of Patras School of Health Sciences, Department of Pharmacy, Patras, Greece

Over the last few years there has been a noticeable increase in the interest in adverse drug reactions (ADRs). Even though most reactions are dose-dependent and predictable (type A), there are cases idiosyncratic, less frequent, and incurring increased mortality (type B). These last, possess a strong genetic predisposition and relate to HLA genes, enzymes participating in the drug metabolism, drug transporter proteins and to various epigenetic

factors. The severity of type B ADRs, like Drug Induced Liver Injury or Toxic Epidermal Necrolysis, highlights the need to effectively deal with this problem. The present article focuses on presenting the genetic background of Type B ADRs as well as the contribution of Pharmacogenomics which will pave the way to the steady reduction of ADR incidents around the world, by using modern biomedical tools and methods.

**KEY WORDS:** adverse drug reactions, Pharmacogenomics, drug metabolism, drug toxicity, genetic analysis

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Coleman JJ, Pontefract SK. Adverse drug reactions. *Clin Med (Lond)* 2016; 16(5): 481–485.
2. Wang CW, Chung WH, Hung SI. Genetics of Adverse Drug Reactions. *eLS* 2017: 1-10.
3. Giardina C, Cutroneo PM, Mocciaro E, et al. Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients: Results of the FORWARD (Facilitation of Reporting in Hospital Ward) Study. *Front Pharmacol* 2018; 9: 350.
4. Lazarou J, Corey PN, Pomeranz B. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: A meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279(15): 1200-1205.
5. Alomar M, Palaian S, Al-tabakha MM. Pharmacovigilance in perspective: drug withdrawals, data mining and policy implications. *F1000Res* 2019; 8: 2109.
6. Shibbiru TM, Tadesse F. Adverse Drug Reactions: An Overview. *Journal of Medicine, Physiology and Biophysics* 2016; 23: 7-14.
7. Brahma DK, Wahlang JB, Marak MD, Sangma MC. Adverse drug reactions in the elderly. *J Pharmacol Pharmacother* 2013; 4(2): 91–94.
8. Lobo MG, Pinheiro SM, Castro JG, Momenté VG, Pranchevicius MC. Adverse drug reaction monitoring: Support for pharmacovigilance at a tertiary care hospital in Northern Brazil. *BMC Pharmacol Toxicol* 2013; 14(1): 5.
9. Carr DF, Pirmohamed M. Biomarkers of adverse drug reactions. *Exp Biol Med (Maywood)* 2017; 243(3): 291-299.
10. Daly AK. Pharmacogenomics of adverse drug reactions. *Genome Med* 2013; 5(1): 5.
11. Peter JG, Lehloenya R, Dlamini S et al. Severe delayed cutaneous and systemic reactions to drugs: a global perspective on the science and art of current practice. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5(3): 547–563.



12. Sethuraman G, Sharma VK, Pahwa P, Khetan P. Causative Drugs and Clinical Outcome in Stevens Johnson Syndrome (SJS), Toxic Epidermal Necrolysis (TEN), and SJS-TEN Overlap in Children. *Indian J Dermatol* 2012; 57(3): 199–200.
13. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 39.
14. De A, Rajagopalan M, Sarda A, Das S, Biswas P. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms: An Update and Review of Recent Literature. *Indian J Dermatol* 2018; 63(1): 30–40.
15. Choudhary S, McLeod M, Torchia D, Romanelli P. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome. *J Clin Aesthet Dermatol* 2013; 6(6): 31–37.
16. Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA. Drug-Induced Liver Injury. *Mayo Clin Proc* 2014; 89(1): 95-106.
17. Teschke R. Top-ranking drugs out of 3312 drug-induced liver injury cases evaluated by the Roussel Uclaf Causality Assessment Method. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2018; 14(11): 1169-1187.
18. Oesch F, Hengstler JG, Arand M. Detoxication Strategy of Epoxide Hydrolase—The Basis for a Novel Threshold for Definable Genotoxic Carcinogens. *Nonlinearity Biol Toxicol Med* 2004; 2(1): 21-26.
19. Zhou Y, Qin S, Wang K. Biomarkers of drug-induced liver injury. *Current Biomarker Findings* 2013; 3: 1-9.
20. White KD, Chung WH, Hung SI, Mallal S, Philips EJ. Evolving models of the immunopathogenesis of T cell-mediated drug allergy: The role of host, pathogens, and drug response. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136(2): 219-234; quiz 235.
21. Li Y, Liu M, Zhang X, Lu Y, Meng J. Switching from allopurinol to febuxostat: efficacy and safety in the treatment of hyperuricemia in renal transplant recipients. *Ren Fail* 2019; 41(1): 595-599.
22. Yu KH, Yu CY, Fang YF. Diagnostic utility of HLA-B\*5801 screening in severe allopurinol hypersensitivity syndrome: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis* 2017; 20(9): 1057-1071.
23. Jung JW, Song WJ, Kim YS, et al. HLA-B58 can help the clinical decision on starting allopurinol in patients with chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(11): 3567-3572.
24. MedlinePlus. Abacavir. Available via <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a699012.html>. Accessed October 30, 2020.
25. Ma JD, Lee K, Kuo G. HLA-B\*5701 testing to predict abacavir hypersensitivity. *PLoS Curr* 2010; 2: RRN1203.
26. Phillips EJ, Mallal SA. Active suppression rather than ignorance: tolerance to abacavir-induced HLA-B\*57:01 peptide repertoire alteration. *J Clin Invest*. 2018; 128(7): 2746-2749.
27. Monshi MM, Faulkner L, Gibson A, et al. Human leukocyte antigen (HLA)-B\*57:01-restricted activation of drug-specific T cells provides the immunological basis for flucloxacillin-induced liver injury. *Hepatology* 2013; 57(2): 727-739.
28. Willemin N, Adam J, Fontana S, Krähenbühl S, Pichler WJ, Yerly D. HLA Haplotype Determines Hapten or p-i T Cell Reactivity to Flucloxacillin. *J Immunol* 2013; 190(10): 4956-4964.
29. Brogden RN, Carmine A, Heel RC, Morley PA, Speight TM, Avery GS. Amoxicillin/Clavulanic Acid: A Review of its Antibacterial Activity, Pharmacokinetics and Therapeutic Use. *Drugs* 1981; 22(5): 337–362.
30. Lucena MI, Molokhia M, Shen Y, et al. Susceptibility to Amoxicillin-Clavulanate-Induced Liver Injury is Influenced by Multiple HLA Class I and II Alleles. *Gastroenterology* 2011; 141(1): 338–347.
31. Stephens C, López-Nevot MA, Ruiz-Cabello F, et al. HLA Alleles Influence the Clinical Signature of Amoxicillin-Clavulanate Hepatotoxicity. *PLoS One* 2013; 8(7): e68111.
32. Singer JB, Lewitzky S, Leroy E, et al. A genome-wide study identifies HLA alleles associated with lumiracoxib-related liver injury. *Nat Genet* 2010; 42(8): 711-714.
33. EMA. Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι ανάκλησης της άδειας κυκλοφορίας που παρουσιάστηκαν από τον ΕΜΕΑ. Παράρτημα ΙΙ. Διαθέσιμο [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/lumiracoxib-article-107-procedures-annex-ii\\_el.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/lumiracoxib-article-107-procedures-annex-ii_el.pdf). Εκδόθηκε Δεκέμβριος 13, 2007. Επίσκεψη Δεκέμβριος 7, 2020.

34. Fan WL, Shiao MS, Hui RCY, et al. HLA Association with Drug-Induced Adverse Reactions. *J Immunol Res* 2017; 2017: 3186328.
35. Hung SI, Chung WH, Wen-Hungb C, et al. Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenet Genomics* 2006; 16(4): 297-306.
36. Choo SY. The HLA System: Genetics, Immunology, Clinical Testing, and Clinical Implications. *Yonsei Med J* 2007; 48(1): 11–23.
37. Man CB, Kwan P, Baum L, et. al. Association between HLA-B\*1502 Allele and Antiepileptic Drug-Induced Cutaneous Reactions in Han Chinese. *Epilepsia* 2007; 48(5): 1015-1018.
38. Brown HA, Pereira N. Pharmacogenomic Impact of CYP2C19 Variation on Clopidogrel Therapy in Precision Cardiovascular Medicine. *J Pers Med* 2018; 8(1): 8.
39. MedlinePlus. Cytochrome P450 family 2 subfamily C member 19. Available via <https://medlineplus.gov/genetics/gene/cyp2c19/>. Accessed June 9, 2020.
40. Iverson Genetics. Clopidogrel GenoSTAT. Available via <http://www.iversongenetics.com/clopidogrel-genoSTAT.html>. Accessed May 15, 2020.
41. Ellis KJ, Stouffer GA, McLeod HL, Lee CR. Clopidogrel pharmacogenomics and risk of inadequate platelet inhibition: US FDA recommendations. *Pharmacogenomics* 2009; 10(11): 1799-1817.
42. Βαλαβανίδης Α, Ευσταθίου Κ. Η χημική ένωση του μήνα. Βαρφαρίνη: από ποντικοφάρμακο σε θαυματουργό φάρμακο. Διαθέσιμο [http://195.134.76.37/chemicals/chem\\_warfarin.htm](http://195.134.76.37/chemicals/chem_warfarin.htm). Εκδόθηκε Μάρτιος, 2013. Επίσκεψη Μάιος 15, 2020.
43. MedlinePlus. Cytochrome P450 family 2 subfamily C member 9. Available via <https://medlineplus.gov/genetics/gene/cyp2c9/>. Accessed June 9, 2020.
44. Schneider KL, Kunst M, Leuchs AK, et al. Phenprocoumon Dose Requirements, Dose Stability and Time in Therapeutic Range in Elderly Patients With CYP2C9 and VKORC1 Polymorphisms. *Front Pharmacol* 2019; 10: 1620.
45. MedlinePlus. Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1. Available via <https://medlineplus.gov/genetics/gene/vkorc1/>. Accessed June 9, 2020.
46. Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part I. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48(11): 689-723.
47. Μαρσέλος Μ, Λεονταρίτης Γ, Αντωνίου Α, και συν. Βιοχημική φαρμακολογία. Αθήνα: Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών. 2015 Διαθέσιμο: <http://hdl.handle.net/11419/4252>.
48. Tirona RG, Kim RB. Introduction to Clinical Pharmacology, Robertson D, Williams G (ed) *Clinical and Translational Science* (2nd Edition), Academic Press, London, United Kingdom, 2017, pp. 365-388.
49. Goetz MP, Kamal A, Ammes MM. Tamoxifen Pharmacogenomics: The Role of CYP2D6 as a Predictor of Drug Response. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83(1): 160-166.
50. Paulík A, Někviňová J, Filip S. Irinotecan toxicity during treatment of metastatic colorectal cancer: focus on pharmacogenomics and personalized medicine. *Tumori* 2020; 106(2): 87-94.
51. Liu X, Cheng D, Kuang Q, Liu G, Xu W. Association of UGT1A1\*28 polymorphisms with irinotecan-induced toxicities in colorectal cancer: a meta-analysis in Caucasians. *Pharmacogenetics J* 2014; 14(2): 120-129.
52. Abaji R and Krajinovic M. Thiopurine S-methyltransferase polymorphisms in acute lymphoblastic leukemia, inflammatory bowel disease and autoimmune disorders: influence on treatment response. *Pharmgenomics Pers Med* 2017; 10: 143–156.
53. Asadov C, Aliyeva G, Mustafayeva K. Thiopurine S-Methyltransferase as a Pharmacogenetic Biomarker: Significance of Testing and Review of Major Methods. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2017; 15(1): 23–30.
54. Tamm R, Mägi R, Tremmel R, et al. Polymorphic variation in TPMT is the principal determinant of TPMT phenotype: a meta-analysis of three genome-wide association studies. *Clin Pharmacol Ther* 2017; 101(5): 684–695.
55. Frank JE. Diagnosis and Management of G6PD Deficiency. *Am Fam Physician* 2005; 72(7): 1277-1282.
56. Bubp J, Jen M, Matuszewski K. Caring for Glu-

- cose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6PD)-Deficient Patients: Implications for Pharmacy. *P T* 2015; 40(9): 572–574.
57. Ahmed S, Zhou Z, Zhou J, Chen SQ. Pharmacogenomics of Drug Metabolizing Enzymes and Transporters: Relevance to Precision Medicine. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 2016; 14(5): 298-313.
58. Jones PM, George AM. The ABC transporter structure and mechanism: perspectives on recent research. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61(6): 682-699.
59. Finch A, Pillans P. P-glycoprotein and its role in drug-drug interactions. *Aust Prescr* 2014; 37: 137-139
60. Abraham J, Salama NN, Azab AK. The role of P-glycoprotein in drug resistance in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2015; 56(1): 26-33.
61. Cattaneo D, Ruggenti P, Baldeli S, et al. ABCB1 Genotypes Predict Cyclosporine-Related Adverse Events and Kidney Allograft Outcome. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(6): 1404-1415.
62. Lin L, Yee SW, Kim RB, Giacomini KM. SLC transporters as therapeutic targets: emerging opportunities. *Nat Rev Drug Discov* 2015; 14(8): 543–560.
63. Nichols GA, Koro CE. Does Statin Therapy Initiation Increase the Risk for Myopathy? An Observational Study of 32, 225 Diabetic and Nondiabetic Patients. *Clin Ther* 2007; 29: 1761–1770.
64. Tammen SA, Friso S, Choi SW. Epigenetics: the link between nature and nurture. *Mol Aspects Med* 2013; 34(4): 753-764.
65. Corso-Díaz X, Jaeger C, Chaitankar V, Swaroop A. Epigenetic Control of Gene Regulation during Development and Disease: A View from the Retina. *Prog Retin Eye Res* 2018; 65: 1–27.
66. Moore LD, Le T, Fan G. DNA Methylation and Its Basic Function. *Neuropsychopharmacology*. 2013; 38(1): 23-38.
67. Sadakierska-Chudy A, Filip M. A Comprehensive View of the Epigenetic Landscape. Part II: Histone Post-translational Modification, Nucleosome Level, and Chromatin Regulation by ncRNAs. *Neurotox Res* 2015; 27(2): 172-197.
68. Campo CM, Martínez-Rosas M, Guarner-Lans V. Epigenetic Programming of Synthesis, Release, and/or Receptor Expression of Common Mediators Participating in the Risk/Resilience for Comorbid Stress-Related Disorders and Coronary Artery Disease. *Int J Mol Sci* 2018; 19(4): 1224.
69. MedlinePlus. Valproic Acid. Available via <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a682412.html>. Accessed October 30, 2020.
70. Milutinovic S, D'Alessio AC, Detich N, Szyf M. Valproate induces widespread epigenetic reprogramming which involves demethylation of specific genes. *Carcinogenesis* 2007; 28(3): 560–571.
71. Genton P, Semah F, Trinka E. Valproic acid in Epilepsy. *Drug Safety* 2006; 29(1): 1-21.
72. Tomson T, Marson A, Boon P et al. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia* 2015; 56(7): 1006-1019.
73. Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων. Η PRAC συστήνει νέα μέτρα για την αποφυγή της έκθεσης σε βαλπροϊκό οξύ κατά την εγκυμοσύνη. Διαθέσιμο [https://www.eof.gr/c/document\\_library/get\\_file?uuid=ded174e5-b7da-436a-bb3a-6dff79c4b056&groupId=12225](https://www.eof.gr/c/document_library/get_file?uuid=ded174e5-b7da-436a-bb3a-6dff79c4b056&groupId=12225). Επίσκεψη Νοέμβριος 3, 2020.
74. Πατρινός ΓΠ, Μπουκουβάλα Σ (επιμ.). Φαρμακογονιδιωματική και Πρωτεϊνωματική, Τα εργαλεία της Εξατομικευμένης Ιατρικής (1η Έκδοση). Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα, Ελλάδα, 2011.