

ΑΡΘΡΟ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Τακρολίμη: Η επιτακτικότητα της ανάγκης για εξατομίκευση της Θεραπείας

Στέλλα-Χριστίνα Κουκίδη*, Γεώργιος Π. Πατρinός
Πανεπιστήμιο Πατρών, Τμήμα Φαρμακευτικής,
Εργαστήριο Φαρμακογονιδιωματικής και Εξατομικευμένης Θεραπείας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η επαγόμενη ή ιατρογενής ανοσοκαταστολή αποτελεί μια περιπτώσιακά σωτήρια προσέγγιση που χρησιμοποιείται σε πληθώρα ασθενειών, όπως τα αυτοάνοσα νοσήματα και οι μεταμοσχεύσεις οργάνων. Ως ανοσοκαταστολή ορίζεται η καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος, με αποτέλεσμα αυτό να μην αντιδρά σε λοιμώξεις ή ασθένειες. Μια από τις πιο συχνά χρησιμοποιούμενες στην κλινική πρακτική, ανοσοκατασταλτικές φαρμακευτικές ενώσεις είναι η τακρολίμη. Η τακρολίμη έχει στενό θεραπευτικό εύρος και αρκετές παρενέργειες, ενώ η φαρμακοκινητική της είναι ασταθής. Ως εκ τούτου, προκύπτουν θέματα τοξικότητας ή

απόρριψης μοσχεύματος και για αυτό τον λόγο πρέπει να ελέγχεται η συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα, ώστε να τροποποιείται η δοσολογία μετά από οδηγίες του ιατρού. Αυτή η ποικιλομορφία της ανταπόκρισης στο φάρμακο μεταξύ των ασθενών μπορεί να αποδοθεί σε γενετικούς πολυμορφισμούς που επηρεάζουν την έκφραση ενζύμων ή άλλων πρωτεϊνών, που συμμετέχουν στον μεταβολισμό ή την κάθαρση της τακρολίμης. Οι συχνότερες παραλλαγές που έχουν εντοπιστεί αφορούν τα ένζυμα μεταβολισμού CYP3A4 και CYP3A5, τα ρυθμιστικά γονίδια POR και PXR, αλλά και διαύλους μεταφοράς όπως ABCB1.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΥΡΗΤΗΡΙΟΥ: ανοσοκαταστολή, τακρολίμη, φαρμακογονιδιωματική, γονιδιακός πολυμορφισμός, αλληλόμορφο

* Αντεπιστέλλων Συγγραφέας

Πανεπιστήμιο Πατρών, Τμήμα Φαρμακευτικής, Εργαστήριο Φαρμακογονιδιωματικής και Εξατομικευμένης Θεραπείας, Πανεπιστημιούπολη, Ρίο, 265 04, Πάτρα

Εισαγωγή

Η εξατομικευμένη ιατρική φαίνεται να παρέχει μεγάλη προοπτική ανάπτυξης για ανοσοκατασταλτικά όπως η τακρολίμη, καθώς βασικό ζητούμενο στην εφαρμογή της εξατομικευμένης θεραπείας είναι οι ασθενείς να επωφεληθούν από πιο στοχευμένα, ποιοτικώς (είδος φαρμάκου) και ποσοτικώς (δοσολογία) σχήματα. Η τακρολίμη (TAC) αποτελεί μια ανοσοκατασταλτική δραστική ένωση που ανήκει στην κατηγορία των αναστολέων καλσινευρίνης (CNI) όπως και η κυκλοσπορίνη. Η τακρολίμη χορηγείται κυρίως προφυλακτικά σε μεταμοσχεύσεις αλλογενών οργάνων, για μείωση της πιθανότητας απόρριψης του μοσχεύματος, ή σε άλλες καταστάσεις όπου απαιτείται καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος όπως η σοβαρή ατοπική δερματίτιδα κ.α.

Η τακρολίμη και η κυκλοσπορίνη έχουν διαφορετική δομή και συνδέονται με διαφορετικές ενδοκυττάρια πρωτεΐνες, συγκεκριμένα η κυκλοσπορίνη με την κυκλοφυλίνη και η τακρολίμη με την FK-δεσμευτική πρωτεΐνη. Η κυκλοσπορίνη χρησιμοποιήθηκε πρώτη στην ανοσοκαταστολή το 1982 για την επιβίωση των μοσχευμάτων, μαζί με τα κορτικοστεροειδή και την αζαθειοπρίνη. Η τακρολίμη ανακαλύφθηκε το 1984 στην Ιαπωνία παραγόμενη από βακτήρια *Streptomyces tsukubensis* που εντοπίστηκαν στο χώμα, και μετά από μελέτες που έγιναν παρατηρήθηκε ότι η τακρολίμη είχε καλύτερη δραστικότητα και μικρότερα ποσοστά απόρριψης του μοσχεύματος από την κυκλοσπορίνη. Παράλληλα, η τακρολίμη διαπερνά εύκολα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό σε αντίθεση με την κυκλοσπορίνη, αλλά ενέχει μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη (Badri Man Shrestha, 2017; Yalcin et al., 2021).

Ός προς την δομή της ανήκει στα μακρολίδια όπως και η σερολίμη (1975), ενώ το όνομα τακρολίμη προέρχεται από το "ανοσοκατασταλτικό μακρολίδιο *Tsukuba*" αν και στην επιστημονική κοινότητα είναι επίσης γνωστή ως ένωση FK506 (Badri Man Shrestha, 2017).

Το 1994 η τακρολίμη έγινε αποδεκτή από τον FDA για μεταμόσχευση ήπατος και νεφρών, με σκοπό να αντικαταστήσει την κυκλοσπορίνη που χορηγείτο ήδη σε μεταμοσχεύσεις αλλά δεν ήταν ιδιαίτερα αποδεκτή λόγω επιπλοκών. Από τον EMA εγκρίθηκε για χρήση το 2002 σε μέτρια ως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα, ενώ από το 2007 επιτράπηκε η χρήση της σε μεταμοσχεύσεις ήπατος και νεφρών σε ενήλικες. Ακολούθως, το 2009 η έγκριση επεκτάθηκε για χρήση και σε παιδιατρικούς ασθενείς ενώ προστέθηκε και η χρήση σε μεταμοσχεύσεις καρδιάς. Το 2017 ξεκίνησε η παραγωγή αρκετών γενόσημων σκευασμάτων τακρολίμης, ειδικά στην Αμερική, με σκοπό την βελτίωση της βιοδιαθεσιμότητας της

και τον περιορισμό των παρενεργειών (Bentata, 2020; Ong and Gaston, 2021).

Μηχανισμός δράσης

Γενικά τα ανοσοκατασταλτικά και ανοσοτροποποιητικά φάρμακα μπορούν να διαχωριστούν σε τρεις κατηγορίες σύμφωνα με το μηχανισμό δράσης τους. Ένα από τα μονοπάτια δράσης εξαρτάται από αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APC) τα οποία φέρουν στην επιφάνειά τους το ξένο αντιγόνο, όπου γίνεται αντιληπτό από τα T-λεμφοκύτταρα και ενεργοποιείται ο υποδοχέας των T-κυττάρων (TCR). Αυτή η ενεργοποίηση είναι η υπεύθυνη για την μεταγωγή του σήματος μέχρι το σύμπλεγμα CD3. Το δεύτερο μονοπάτι αποτελείται από ένα μη ειδικό για αντιγόνο, συνδιεγερτικό σήμα όπου προκύπτει από την δέσμευση του μορίου B7 του APC με το CD28 του T-κυττάρου. Έτσι ενεργοποιούνται τα μονοπάτια μεταγωγής σήματος που αποτελούν την οδό ασβεστίου-καλσινευρίνης, την οδό ενεργοποιημένης από μιτογόνο πρωτεΐνης (MAP) και την οδό του πυρηνικού παράγοντα-κΒ (NF-κΒ). Αυτό οδηγεί σε αυξημένη έκφραση της ιντερλευκίνης 2 (IL-2), η οποία μέσω του υποδοχέα της (IL-2R) ενεργοποιεί τον κυτταρικό κύκλο, ο οποίος είναι το τρίτο μονοπάτι (Thomson, Bonham and Zeevi, 1995). Η ανοσοκαταστολή που επιφέρει η τακρολίμη οφείλεται κυρίως στα μονοπάτια 1 και 3.

Ο μηχανισμός δράσης της τακρολίμης στηρίζεται στη μείωση της δραστικότητας της πεπτιδυλ-πρόλυλ-ισομεράσης. Μέσω σύνδεσης αυτής της ισομεράσης με την ανοσοφιλίνη FKBP12, η οποία είναι η συνδετική πρωτεΐνη της FK506, δημιουργείται σύμπλοκο αναστολής της καλσινευρίνης, αναστέλλοντας την μεταγωγή του σήματος των T-κυττάρων και την παραγωγή IL-2. Συγκεκριμένα, το νέο σύμπλοκο αποτελείται από τακρολίμη-FKBP12, ασβέστιο, καλμοδουλίνη και καλσινευρίνη και αναστέλλει την δράση της φωσφατάσης της καλσινευρίνης. Αυτό αποτρέπει την αποφωσφορυλίωση και την μετατόπιση του πυρηνικού παράγοντα των ενεργοποιημένων T-κυττάρων (NF-AT), ο οποίος πιστεύεται ότι ξεκινά την μεταγραφή γονιδίων που κωδικοποιούν κυτταροκίνες (Tönshoff, 2019).

Η τακρολίμη αναστέλλει την φλεγμονή με παρόμοιο τρόπο με τα στεροειδή αλλά σε μικρότερο βαθμό. Επίσης αναστέλλει την μεταγραφή των γονιδίων που κωδικοποιούν τις IL-3, IL-4, IL-5, INF-γ, GM-CSF και TNF, τα οποία συμμετέχουν στα αρχικά στάδια της ενεργοποίησης των T-κυττάρων. Επιπρόσθετα, η τακρολίμη έχει αποδειχθεί πως αναστέλλει την απελευθέρωση των προσχηματισμένων μεσολαβητών από τα ιστιοκύτταρα και τα βασεόφιλα λευκοκύτταρα του δέρματος, ενώ

ταυτόχρονα ρυθμίζει την έκφραση του FcεRI στα κύτταρα Langerhan (Zuberbier et al., 2001; Plath, Grabbe and Gibbs, 2003).

Φαρμακοκινητική

Απορρόφηση-Βιοδιαθεσιμότητα:

Η απορρόφηση ενός φαρμάκου καθορίζεται από τις φυσικοχημικές ιδιότητες αυτού, την σύνθεση και την οδό χορήγησής του. Μόνο στην περίπτωση της ενδοφλέβιας χορήγησης η απορρόφηση και η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου είναι πλήρης. Όταν γίνεται χορήγηση μέσω άλλης οδού, π.χ. στοματικά, τοπικά, παρεντερικά, εισπνεόμενα, η απορρόφηση διαφοροποιείται καθώς το φάρμακο διασχίζει ημιπερατές κυτταρικές μεμβράνες μέχρι να φτάσει στην κυκλοφορία του αίματος. Αυτές οι μεμβράνες λειτουργούν ως βιολογικοί φραγμοί και ελέγχουν το μόριο που μπορούν να διέλθουν, σύμφωνα με το μοριακό μέγεθος, τη διαλυτότητα, τον ιοντισμό κ.α. Παράλληλα, τα μόρια διασχίζουν τις μεμβράνες μέσω μηχανισμών όπως η παθητική διάχυση, η υποβοηθούμενη παθητική διάχυση, η ενεργητική μεταφορά, η πινοκυττάρωση (Vertzoni et al., 2019).

Η βιοδιαθεσιμότητα ορίζεται ως το ποσοστό και ο ρυθμός εισόδου του φαρμάκου ή του ενεργού μεταβολίτη του στην συστηματική κυκλοφορία. Πιθανές διαφορές στη βιοδιαθεσιμότητα μεταξύ δύο σκευασμάτων ίδιας δραστικής ουσίας μπορεί να έχουν κλινική σημασία, γι' αυτό πρέπει να ελέγχεται η ισοδυναμία των σκευασμάτων. Η χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα είναι πιο κοινή στις από του στόματος χορηγήσεις ειδικά σε φάρμακα με μικρή υδατοδιαλυτότητα ή βραδέως απορροφούμενα (Drug Bioavailability - Clinical Pharmacology - MSD Manual Professional Edition, 2022).

Υπάρχουν αρκετοί λόγοι που μπορούν να οδηγήσουν σε μείωση της βιοδιαθεσιμότητας ενός σκευάσματος, όπως για παράδειγμα ο μεταβολισμός πρώτης διόδου, όπου το φάρμακο μεταβολίζεται στο ήπαρ μέσω της πύλας κυκλοφορίας, πριν ακόμη φτάσει στη συστηματική κυκλοφορία του αίματος, ο ανεπαρκής χρόνος διέλευσης από τον γαστρεντερικό σωλήνα και η δυσδιαλυτότητα του φαρμάκου. Η ηλικία, το φύλο, η σωματική δραστηριότητα, ο γονότυπος, η ψυχολογική κατάσταση και άλλες συνοδές παθήσεις (με ή χωρίς φαρμακευτική αγωγή) έχουν σημαντικό ρόλο στην τελική τιμή της βιοδιαθεσιμότητας. Ωστόσο, είναι δυνατόν χημικές αντιδράσεις που μειώνουν της απορρόφηση να περιορίζουν και την βιοδιαθεσιμότητα ως συνεπακόλουθο (Fernandez Rivera et al., 2022).

Η βιοδιαθεσιμότητα της τακρολίμης από την γαστρεντερική οδό μετά από στοματική χορήγηση δεν είναι

πλήρης. Συγκεκριμένα η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα σε υγιείς ενήλικες κυμαίνεται στα $18\% \pm 5\%$, σε ενήλικες με μεταμόσχευση νεφρού $17\% \pm 10\%$, σε ενήλικες με μεταμόσχευση ήπατος $22\% \pm 6\%$, ενώ σε παιδιατρικούς ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος $31\% \pm 24\%$. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της τακρολίμης στο αίμα (Cmax) και η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) αυξάνονται αναλογικά με την αύξηση της δόσης. Όταν λαμβάνεται χωρίς τροφή, ο ρυθμός και η έκταση της απορρόφησης μειοτοποιούνται, ενώ όταν χορηγείται μετά το γεύμα η Cmax και η AUC μειώνονται δραστικά, ειδικά εάν το γεύμα είναι πλούσιο σε λιπαρά. Η συγκέντρωση της τακρολίμης στο αίμα μειοτοποιείται 1,5 έως 3,5 ώρες μετά την λήψη της (Patel et al., 2012).

Κατανομή:

Ιδιαίτερη προσοχή χρήζει η μεταφορά των φαρμάκων διαμέσου του αιματοεγκεφαλικού (BBB) και πλακουντιακού φραγμού (BPB). Ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός ελέγχει την άφιξη στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) μέσω των τριχοειδών αγγείων του εγκεφάλου και του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) (Sweeney et al., 2019). Αντίστοιχα, ο πλακουντιακός φραγμός είναι υπεύθυνος για το διαχωρισμό του αίματος του εμβρύου και της μητέρας (Tetro et al., 2018). Οι δύο αυτοί φραγμοί επιτρέπουν την μεταφορά μικρών και λιπόφιλων μορίων διαμέσου τους. Ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός υποβαθμίζεται κατά την γήρανση ή σε φλεγμονές, επιτρέποντας έτσι τη διέλευση περισσότερων ενώσεων στον εγκέφαλο.

Η τακρολίμη συνδέεται με πρωτεΐνες του πλάσματος (~99%) κυρίως την αλβουμίνη και την όξινη γλυκοπρωτεΐνη α-1 που κωδικοποιείται από το γονίδιο ABCB1, αλλά και με ερυθροκύτταρα. Επιπλέον, θεωρείται λιπόφιλη ένωση, άρα διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό και πλακουντιακό φραγμό (Sikma et al., 2020; Francke et al., 2021).

Μεταβολισμός:

Ταυτόχρονα με την κατανομή στους ιστούς επισυμβαίνουν ο μεταβολισμός και η απέκκριση, καθιστώντας τη διαδικασία δυναμική και πολύπλοκη. Ο μεταβολισμός των φαρμάκων είναι η διαδικασία βιομετατροπής των φαρμακευτικών ουσιών, δηλαδή αλλάζει η χημική δομή του μορίου, με τέτοιο τρόπο που να διευκολύνει τόσο την αποτοξίνωση των εξωγενών ουσιών όσο και να επιφέρει αύξηση της υδροφιλικότητάς τους, διασφαλίζοντας την αποβολή τους από τον οργανισμό. Οι πλείστες μεταβολικές διεργασίες των φαρμάκων γίνονται το ήπαρ (ηπατικός μεταβολισμός), καθώς εκεί συγκε-

ντρώνονται τα ένζυμα που λαμβάνουν μέρος στην βιομετατροπή. Μεταβολικές αντιδράσεις που λαμβάνουν δράση είναι οξειδωση, αναγωγή και υδρόλυση, οι οποίες συγκροτούν την βιομετατροπή φάσης I, όπου γίνεται τροποποίηση μιας λειτουργικής ομάδας). Η σύζευξη, η συμπύκνωση και ο ισομερισμός συγκροτούν τη φάση II, όπου γίνονται αντιδράσεις σύνθεσης (Almazroo et al. 2017).

Ο εξωηπατικός μεταβολισμός λαμβάνει χώρο στον γαστρεντερικό σωλήνα, στα νεφρά, στους πνεύμονες, στο δέρμα και στο πλάσμα. Παράδειγμα αποτελεί ο μεταβολισμός πρώτης διόδου όπου το (στοματικά χορηγούμενο) φάρμακο μεταβολίζεται πριν περάσει στην αιματική κυκλοφορία, από την μικροχλωρίδα του εντέρου ή ένζυμα του ΓΕΣ), με αποτέλεσμα να επηρεάζεται η τελική βιοδιαθεσιμότητά του στον οργανισμό (Herman and Santos, 2022).

Συνήθως όταν ένα σκεύασμα μεταβολίζεται, αδρανοποιείται το φάρμακο. Ωστόσο, υπάρχουν εξαιρέσεις όπου οι μεταβολίτες ορισμένων σκευασμάτων (προφάρμακα) είναι φαρμακολογικά ενεργοί και επιδρούν στον οργανισμό, όντες κατεξοχήν υπεύθυνοι για την φαρμακολογική δράση του σκευάσματος (Patel, Taskar and Zamek-Gliszczynski, 2016).

Ο ρυθμός με τον οποίο μπορεί να μεταβολιστεί ένα συγκεκριμένο φάρμακο μπορεί να ποικίλει σημαντικά για διαφορετικούς ασθενείς, με αποτέλεσμα να ποικίλλει η αποτελεσματικότητα και η τοξικότητα αυτού όταν ο μεταβολισμός είναι υψηλότερος ή χαμηλότερος από τα φυσιολογικά όρια. Συγκεκριμένα, οι γρήγοροι μεταβολιστές απομακρύνουν το φάρμακο πολύ γρήγορα και η θεραπευτική συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα και τους ιστούς δεν προλαβαίνει να επιτευχθεί. Αντίθετα, στους αργούς μεταβολιστές, το φάρμακο μεταβολίζεται τόσο αργά που συσσωρεύεται στην κυκλοφορία του αίματος αυξάνοντας τις πιθανότητες να υπάρξουν ανεπιθύμητες ενέργειες. Παράγοντες που επηρεάζουν το ρυθμό του μεταβολισμού είναι η ηλικία, το φύλο, μια γενετική προδιάθεση, χρόνιες ηπατικές ή νεφρικές διαταραχές, καρδιακή ανεπάρκεια, αλληλεπιδράσεις με άλλα συγχωρηγούμενα φάρμακα κ.τ.λ. (Almazroo et al., 2017).

Η πιο κοινή και σημαντική ομάδα ενζύμων που εμπλέκεται στο μεταβολισμό της Φάσης I είναι η υπεροξειγόμω ενζύμων του κυτοχρώματος P450 (CYP450). Αυτή η ομάδα ενζύμων δρα ως καταλύτης για την οξείδωση πολλών φαρμάκων. Μερικά από τα σημαντικά ένζυμα αυτής της οικογένειας περιλαμβάνουν: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 και CYP3A4. Πολλά φάρμακα και άλλες ουσίες που βρίσκονται σε τρόφιμα μπορούν να επηρεάσουν αυτά τα ένζυμα και να αλλάξουν τον ρυθμό μεταβολισμού των φαρμάκων, γι' αυτό

παροτρύνονται οι ασθενείς να τα αποφεύγουν (Onizuka et al., 2011).

Ο μεταβολισμός της τακρολίμης επιτελείται κυρίως από τα CYP3A4 και CYP3A5. Η τακρολίμη έχει 8 μεταβολίτες, ο κύριος μεταβολίτης είναι ο 13-διμεθυλική τακρολίμη, ενώ ένας μεταβολίτης της, η 31-διμεθυλική τακρολίμη έχει αναφερθεί ότι έχει την ίδια δράση με την τακρολίμη. Η τακρολίμη μεταβολίζεται πλήρως πριν την απομάκρυνση, με ελάχιστη απέκκριση ως αναλλοίωτο φάρμακο (Iwasaki 2007).

Λόγω του μεταβολισμού της από το CYP3A4 οι συγκεντρώσεις της τακρολίμης τροποποιούνται όταν συγχωρηγείται με άλλα φάρμακα που διεγείρουν (π.χ. ριφαμπικίνη, αντισπασμωδικά) ή αναστέλλουν (π.χ. ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου, ορισμένα αντιβιοτικά & αντιμυκητιασικά, χυμός γκρέιπφρουτ) το συγκεκριμένο ένζυμο. (Onizuka et al., 2011).

Η φαρμακοκινητική της τακρολίμης έχει μελετηθεί ιδιαίτερα και έχουν εντοπιστεί αρκετοί πολυμορφισμοί που σχετίστηκαν με διαφοροποιημένη βιοδιαθεσιμότητα ανάμεσα στους ασθενείς. Για παράδειγμα ο πολυμορφισμός CYP3A5*3 (rs776746) αποδείχθηκε ως ο πιο συχνός πολυμορφισμός που επηρεάζει τον μεταβολισμό της τακρολίμης και οι διαφορές στον γονότυπο παρουσιάζουν διαφορές στην κάθαρση. Συγκεκριμένα οι παραλλαγές CYP3A5*3 κατηγοριοποιήθηκαν σε CYP3A5*1*1, CYP3A5*1*3 και CYP3A5*3*3 που αντιστοιχούν σε ισχυρούς, μέτριους και ασθενείς μεταβολιστές, με αποτέλεσμα οι πρώτοι να χρειάζονται μεγαλύτερες δόσεις φαρμάκου (Campragne, Mager and Tornatore, 2019). Αντίστοιχα, το αλληλόμορφο CYP3A4*22 (rs35599367) εντοπίστηκε ότι οδηγεί σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα όταν χορηγείται σε κανονικές δόσεις. Επιπλέον, οι γονιδιακές παραλλαγές του ABCB1 (πολυμορφισμοί rs1128503, rs2032582 και rs1045642) το οποίο εκφράζει p-γλυκοπρωτεΐνη έχουν συνδεθεί με διαφοροποιήσεις σε φαρμακοκινητική ανάμεσα στους ασθενείς και σε τοξικότητες σχετικές με την θεραπεία (Zhu et al., 2020). Διαφοροποιήσεις στην φαρμακοκινητική μπορούν να παρατηρηθούν και σε πληθυσμιακό επίπεδο. Συγκεκριμένα, οι Ασιάτες έχουν κατά 59% περισσότερη κάθαρση τακρολίμης από τους Καυκάσιους, ενώ ταυτόχρονα διαπιστώθηκε ότι οι Ασιάτες έχουν μεγαλύτερη σχετική βιοδιαθεσιμότητα από τους Καυκάσιους οι οποίοι είχαν μεγαλύτερη βιοδιαθεσιμότητα από τους Αφρικανούς. Από αυτά τα αποτελέσματα συμπεραίνουμε ότι οι Ασιάτες χρειάζονται μικρότερες δόσεις τακρολίμης από τους Καυκάσιους, ενώ οι Αφρικανοί χρειάζονται μεγαλύτερες δόσεις από τους Καυκάσιους και τους Ασιάτες (Lu, Bonate and Keirns, 2019).

Κάθαρση:

Ως κάθαρση ενός φαρμάκου ορίζεται η απομάκρυνση του από το οργανισμό, είτε άθικτου, είτε ως προϊόντος μεταβολισμού (το δεύτερο ισχύει κυρίως στα υδρόφοβα μόρια). Η κύρια οδός απέκκρισης είναι τα ούρα, μέσω των νεφρών, ενώ γίνεται απέκκριση και μέσω άλλων οδών όπως η χολή, το γαστρεντερικό σύστημα, οι πνεύμονες, ο ιδρώτας, το σάλιο, τα δάκρυα και το μητρικό γάλα στις εγκυμονούσες (Ward et al. 2012).

Οι διαδικασίες που κινούν την νεφρική απέκκριση είναι η σπειραματική διήθηση, η σωληναριακή επαναρρόφηση και η ενεργητική σωληναριακή απέκκριση. Από αυτές τις διαδικασίες προκύπτουν τα ούρα τα οποία είναι απαλλαγμένα πρωτεϊνών και περιέχουν υδρόφιλες ενώσεις καθώς οι λιπόφιλες έχουν επαναροφηθεί στην κυκλοφορία από προηγούμενες διαδικασίες. Η χολική απέκκριση είναι πιο πιθανόν να γίνει σε φάρμακα με μεγάλο μοριακό βάρος μεγαλύτερο ή όταν έχει προηγηθεί σύζευξη του μορίου, ιδιαίτερα με γλυκουρονικό οξύ. Από τους πνεύμονες αποβάλλονται οι δραστησικές ουσίες που είναι υδρόφιλες και πτητικές, ενώ στο μητρικό γάλα εντοπίζονται λιπόφιλες ενώσεις (Zhang et al. 2021)

Ηπατικές ασθένειες επηρεάζουν το βαθμό μεταβολισμού των φαρμάκων μέσω του ήπατος. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο χρόνο ημιζωής φαρμάκων και μείωση της πρωτεΐνης του πλάσματος, συμβάλλοντας στην τοξικότητα. Αλλαγές στην αιμάτωση του ήπατος όπως υποογκαιμία, καταπληξία, υπόταση μπορούν επίσης να επηρεάσουν το μεταβολικό ρυθμό. Συνεπώς σε διάγνωση ηπατικής νόσου, η δόση ενός φαρμάκου πρέπει να μειωθεί για να επιτευχθεί το ίδιο αποτέλεσμα (Bilbao-Meseguer et al., 2018).

Ομοίως και σε νεφρικές νόσους, όπου μειώνεται η νεφρική λειτουργία εμποδίζει την απέκκριση των μορίων, και απαιτείται προσαρμογή της δόσης για επιθυμητά αποτελέσματα. Εκτός από την άμεση νεφρική δυσλειτουργία, παθολογικές καταστάσεις που επηρεάζουν τη νεφρική ροή αίματος ή τη ροή των ούρων μπορούν επίσης να επηρεάσουν την αποβολή του φαρμάκου (Garza, Park and Kocz, 2022).

Στον άνθρωπο η τακρολίμη αποβάλλεται κυρίως μέσω της χοληφόρου οδού και ελάχιστα (1-2%) μέσω των νεφρών. Ωστόσο, τα επίπεδα της απέκκρισης μπορεί να διαφοροποιηθούν όταν γίνεται συγχωρηγηση φαρμάκων ή όταν υπάρχουν άλλες παθήσεις όπως προαναφέρθηκε (Yu et al. 2018).

Ανεπιθύμητες ενέργειες-αντενδείξεις

Ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι επιβλαβείς ή δυσμενείς επιδράσεις που μπορεί να προκαλέσει μια ιατρική παρέμβαση ή το ίδιο το φάρμακο μετά από χορήγηση

του. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες προκύπτουν από την κύρια δράση της δραστικής ουσίας και μπορεί να είναι ήπιες και διαχειρίσιμες μέσω μιας τροποποίησης της δόσης, αλλά μπορεί να είναι και τόσο σοβαρές και έντονες που να οδηγήσουν στην διακοπή του φαρμάκου. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ξεχωριστές από τις παρενέργειες. Οι παρενέργειες με την σειρά τους αναφέρονται σε δευτερεύουσες ενέργειες της δραστικής, εμφανίζονται παράλληλα με την επιθυμητή θεραπεία και μπορεί να είναι επιβλαβείς αλλά και ευεργετικές (Edwards and Aronson 2000).

Η τακρολίμη έχει συσχετιστεί με νεφροτοξικότητα και νευροτοξικότητα ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις, για αυτό και προτιμάται η per os χορήγηση έναντι της παρεντερικής. Επίσης, έχει αποδειχθεί η διαβητογόνος της δράση, ενώ μπορεί να προκαλέσει υπέρταση, υπερκαλιαιμία, υπερχοληστερολαιμία και γαστρεντερικές διαταραχές. Ακόμη, παρατηρήθηκε υπερπλασία των ούλων και υπερτρίχωση σε γυναίκες σε σπάνιες περιπτώσεις. Τέλος, η χρήση της τακρολίμης μπορεί να πυροδοτήσει την εμφάνιση λοιμώξεων ή ακόμα και να χειροτερέψει ήδη εξελισσόμενες λοιμώξεις (Noble et al., 2021).

Η χορήγηση της τακρολίμης αντενδείκνυται σε περιπτώσεις υπερευαισθησίας σε αυτή ή άλλες μακρολίδες, σε εγκυμοσύνη, και σε νεοπλασίες λόγω ανοσοκαταστολής ενώ απαιτείται αξιολόγηση πριν την χρήση της σε περιπτώσεις καρδιακών προβλημάτων και διαβήτη. Επιπλέον, πρέπει να χορηγείται με προσοχή όταν συγχωρηγείται με άλλα ανοσοκατασταλτικά σκευάσματα, ειδικά την κυκλοσπορίνη (Derakhshan, 2012).

Αλληλεπιδράσεις

Αλληλεπίδραση φαρμάκων ορίζεται ως η αλλαγή των φαρμακοχημικών, φαρμακοκινητικών ή και φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων ενός φαρμάκου όταν αυτό συγχωρηγείται με άλλα φαρμακευτικά σκευάσματα ή, με την ευρύτερη έννοια, με βιοδραστικές ουσίες που μπορούν να περιέχονται και σε τρόφιμα ή ποτά. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις μπορούν να προκαλέσουν μεγάλες διαφοροποιήσεις στις συγκεντρώσεις των φαρμάκων στην συστηματική κυκλοφορία και τις θέσεις δράσης, με αποτέλεσμα η ανταπόκριση στο φάρμακο να μην είναι η αναμενόμενη, αλλά να αυξάνεται και ο κίνδυνος εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών συμπεριλαμβανομένης πιθανής τοξικότητας (SHANNON 2007).

Συγκεκριμένα φάρμακα που αυξάνουν τα επίπεδα της τακρολίμης στο αίμα μετά από συγχωρηγηση τους είναι τα ακόλουθα: τα αντιμυκητιασικά της τάξης των αζολών (π.χ. φλουконаζόλη, κετοконаζόλη κ.α.), αντιβακτηριακά αντιβιοτικά (κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη), αντιϊκά (νελφιναβίρη, ριτοναβίρη), και αντιυπερτασικά (βε-

ραπαμίλη, διλτιαζέμη) ενώ η σημαντικότερη περίπτωση τροφिमογενοῦς αύξησης των επιπέδων τακρολίμης στο αίμα είναι ο χυμὸς γκρέιπφρουτ. Αντίστοιχα, φάρμακα που μειώνουν τα επίπεδα της τακρολίμης στην κυκλοφορία είναι: αντιεπιληπτικά (φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη), ριφαμπικίνη ενώ η σημαντικότερη περίπτωση τροφिमογενοῦς αύξησης των επιπέδων τακρολίμης στο αίμα είναι το βαλσαμόχορτο /St. John's wort (Gu et al., 2022; Miedziaszczyk et al., 2022).

Επιπρόσθετα, λόγω της αυξημένης σύνδεσης της τακρολίμης σε πρωτεΐνες του πλάσματος η συγχρόνηση φαρμάκων που επίσης έχουν μεγάλο ποσοστὸ δέσμευσης ὡπως, μη στεροειδῆ αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) και αντιπηκτικά πρέπει να γίνεται με προσοχή. Ακόμη, κίνδυνο ἐνέχει και η συγχρόνηση με καλιοσυντηρητικά διουρητικά (λόγω υπερκαλιαιμίας), στεροειδῆ αντιφλεγμονώδη (ειδικά σε αντισύλληψη), αμφοτερικίνη Β και λοιπά νεφροτοξικά φάρμακα (λόγω ἰδιας νεφροτοξικότητας) κ.α. Τέλος, πρέπει να αποφεύγεται η λήψη της τακρολίμης με αλκοὸλ και με αντιόξινα σκευάσματα (Venkataramanan et al. 1995).

Απόρριψη μοσχεύματος

Η απόρριψη ἐνὸς μοσχεύματος είναι το ἀποτέλεσμα ανοσολογικῶν γεγονότων ὅπου το μόσχευμα αναγνωρίζεται ὡς ξένο και συνεπάγεται την δομική του βλάβη και ἔκπτωση της λειτουργίας του. Ορισμένα σημεία και συμπτώματα που μπορούν να θέσουν τον ασθενή ἢ τον υπεύθυνο γιατὸρ σε υποψίες για απόρριψη του μοσχεύματος είναι η μειωμένη λειτουργία του μεταμοσχευμένου ὄργανου ἢ πόνος και οίδημα στην περιοχή και αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης στο αίμα. Ακόμη, συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη ὡπως πυρετός, ρίγη, πόννοι στο σώμα, ναυτία, δύσπνοια, βήχας και κυρίως γενική δυσφορία, ἀδιαθεσία και ἀνησυχία (Cheung and Tang, 2022; Sayilar et al., 2022).

Μια ἀντίδραση ἀπόρριψης μοσχεύματος μπορεί να κατηγοριοποιηθῆ σε ἕναν ἀπὸ τους τέσσερις τύπους ἀπόρριψης. Την υπεροξεία ἀπόρριψη, η οποία συμβαίνει σε λεπτά ἔως και λίγες ὥρες μετὰ την μεταμόσχευση και οφείλεται σε ἀντί-HLA και ἀντί-ABO ἀντισώματα που παρήχθησαν ἀπὸ τον λήπτη κατὰ των κυττάρων του δότη. Επίσης, υπάρχει η επιταχυνόμενη οξεία ἀπόρριψη που λαμβάνει χώρα λίγες μέρες μετὰ την μεταμόσχευση, με τον λήπτη αρχικά να ἀναγνωρίζει και μετὰ να ἀντιδρά ἀνοσολογικά στα ἀντιγόνα του μοσχεύματος. Η οξεία ἀπόρριψη συμβαίνει στο 30% περίπου των νεφρικῶν μεταμοσχεύσεων, χρειάζεται λίγες ἡμέρες ἢ ἀκόμη και βδομάδες για να παρατηρηθῶν συστηματικά συμπτώματα μετὰ την ἐπέμβαση, ἀλλὰ μπορεί

τα συμπτώματα να είναι μόνο βιοχημικά, καθιστώντας την σιωπηρή. Τέλος, υπάρχει και η χρόνια νεφροπάθεια του μοσχεύματος η οποία χαρακτηρίζεται ἀπὸ προοδευτική και μη ἀναστρέψιμη ἔκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Αίτια που μπορούν να οδηγήσουν σε χρόνια νεφροπάθεια του μοσχεύματος είναι τόσο ἀνοσολογικά, ὡπως προβλήματα ἰστούσυμβατότητα και ἀνεπαρκῆς ἀνοσοκαταστολή, ὅσο και μη ἀνοσολογικά, ὡπως υπερδιήθηση και καθυστερημένη ἔναρξη λειτουργίας του μοσχεύματος. Αυτό το εἶδος της ἀπόρριψης χρειάζεται τουλάχιστον τρεις μήνες μετὰ την μεταμόσχευση για να ἐντοπιστῆ και συνήθως συνοδεύεται ἀπὸ υπέρταση, λευκωματουρία και καταλήγει σε ἀπόρριψη του νεφρικού μοσχεύματος (Nankivell and Alexander 2010).

Στα πρώτα δύο εἴδη ἀπόρριψης μοσχεύματος που ἀναφέρθηκαν, δεν υπάρχει κάποια ἀντιμετώπιση, με ἀποτέλεσμα το μόσχευμα να μην ἐπιβιώνει. Στην περίπτωση της οξείας ἀπόρριψης, γίνεται προσπάθεια για ἀναστροφή του ἀπορριπτικῶν μηχανισμῶν σε σύντομο χρονικό διάστημα με την μικρότερη δυνατή ἀνοσοκαταστολή. Συνήθως, γίνεται με την χρήση κορτικοστεροειδῶν και ἀντιλεμφοκυτταρικών ἀντισωμάτων. Για την χρόνια νεφροπάθεια του μοσχεύματος δεν υπάρχει ἀκόμη κάποια θεραπεία, ὡστόσο είναι ἀναγκαῖο να γίνεται συχνὸς ἔλεγχος της ἀρτηριακῆς πίεσης. Σε κάθε περίπτωση, οι πιθανότητες ἀπόρριψης του μοσχεύματος περιορίζονται με τους κατάλληλους προμεταμοσχευτικούς ἐλέγχους ὡστε να βρεθῆ ὁ βέλτιστος δυνατὸς συμβατὸς δότης, ἀλλὰ δεν μπορούν -τουλάχιστον ἀκόμη- να μηδενιστῶν (Cozzi, Colpo and De Silvestro, 2017; Cheung and Tang, 2022).

Γενετικός βιοδείκτης slco1b3 rs7311358

Το γονίδιο SLCO1B3 βρίσκεται στον ἴσσονα βραχίονα του ἀνθρώπινου χρωματοσώματος 12 και συμβάλλει στην παραγωγή της πρωτεΐνης που ονομάζεται ὀργανικό ἀνιόν που μεταφέρει το πολυπεπτίδιο 1B3 ἢ OATP1B3 (Solute Carrier Organic Anion Transporter Family Member 1B3). Αυτή η πρωτεΐνη βρίσκεται κυρίως στα ἡπατικά κύτταρα και είναι υπεύθυνη για τη μεταφορά ἐνώσεων ὡπως η χολερυθρίνη ἀπὸ το αίμα στο ἥπαρ, ὡστε να μπορούν να καθαρθῶν ἀπὸ το σώμα. Η πρωτεΐνη OATP1B3 μεταφέρει ἐπίσης ὀρισμένες ὀμόνες, τοξίνες και φάρμακα στο ἥπαρ για κάθαρση, ἐνὸς πιστεύεται ὅτι ἐυθύνεται για την περιορισμένη δραστηριότητα σε ὀρισμένα ἀντικαρκινικά φάρμακα. Μερικά ἀπὸ τα φάρμακα που μεταφέρονται ἀπὸ την πρωτεΐνη OATP1B3 είναι οι στατίνες, φάρμακα καρδιακῶν παθήσεων, ὀρισμένα ἀντιβιοτικά και ὀρισμένα ἀντινεοπλαστικά φάρμακα (Niemi, Pasanen and Neuvonen, 2011; Sun

et al., 2019). Παράλληλα, ἀλλαγές στην ἔκφραση του SLCO1B3 ἔχουν ἀνιχνευθῆ σε μια ποικιλία κακοήθων ὄγκων σε διάφορους ἰστούς ὡπως παχέος ἐντέρου, μαστοῦ. Επιπρόσθετα, ἔχει παρατηρηθῆ ὅτι το 60% των καρκινικῶν ἰστών του ἥπατος ἔχουν μειωμένη ἔκφραση SLCO1B3 σε σύγκριση με τους φυσιολογικούς παρακείμενους ἰστούς.

Το SLCO1B3 θα μπορούσε να χρησιμοποιηθῆ ὡς πιθανὸς βιοδείκτης για τη διάγνωση, τη θεραπεία και την ἀξιολόγηση της πρόγνωσης του καρκίνου του μαστοῦ ἢ του ἐνδομητρίου, ἀφὸς σύμφωνα με κλινικές μελέτες το SLCO1B3 δρα ὡς κατασταλτικὸ σε ὄγκους που σχετίζονται με τα ὀιστρογόνα και ἴσως να ἐμπλέκεται στον πολλαπλασιασμὸ και τη μετάσταση των καρκινικῶν κυττάρων ἀλλὰ και στην καταστολή του ὄγκου. Ἐπομένως, η ἔκφραση του SLCO1B3 στους ἰστούς μπορεί να συσχετιστῆ με το στάδιο του καρκίνου και το ποσοστὸ ἐπιβίωσης των ἀσθενῶν (Tang et al., 2021).

Πληθῶρα πολυμορφισμῶν του γονιδίου SLCO1B3 ἔχουν ἐντοπιστῆ και στην συνέχεια συσχετίστηκαν με διάφορες ἀσθένειες και διάφορες φαρμακευτικές ουσίες. Συγκεκριμένα, πολυμορφισμοὶ του SLCO1B3 ἐπηρεάζουν κυρίως την φαρμακοκινητική (κάθαρση, βιοδιαθεσιμότητα, ἀλληλεπιδράσεις) του φαρμάκου που χορηγείται, με ἀποτέλεσμα να ἀπαιτῶνται τροποποιήσεις στα δοσολογικά σχήματα που λαμβάνουν οι ἀσθενείς σύμφωνα με το γονότυπό τους (Shitara et al., 2012; Boivin et al., 2013; Wang et al., 2021; Sun et al., 2022). Τέτοιου εἴδους διαφορές μπορούν να ἐντοπιστῶν ἰδιαίτερα ἀνάμεσα σε πληθυσμῶν διαφόρων ἐθνικοτήτων. (Namgoong et al., 2015).

Διαπιστώθηκε πως η συχνότητα των παραλλαγῶν βάσει του πολυμορφισμοῦ rs7311358 διαφέρει ἀνάμεσα σε πληθυσμῶν (Oetting et al., 2018) και σχετιζόταν με την ἀναπόκριση των ἀσθενῶν σε θεραπεία με διάφορα φάρμακα, ὡπως οι στατίνες (Vanwong et al., 2022) και η μιτοτάνη - που ἔχει κυτταροτοξική δράση ἐναντι ὄγκων στα ἐπινεφρίδια (Yin et al., 2021). Ἐπιπλέον, ἔρευνα που ἐγίνε σε πληθυσμὸ της Ταϊλάνδης ἔδειξε ὅτι ὀμόζυγοι στο παραλλακτικὸ ἀλληλόμορφο

Αδενίνη (AA) και ἐτερόζυγοι AG σχετίστηκαν με μεγαλύτερη πιθανότητα μη ἀναπόκρισης σε φυσιολογική δόση ἱματινίμης σε χορήγηση για χρόνια μυελογενή λευχαιμία. Το παραλλακτικὸ ἀλληλόμορφο Αδενίνη του rs7311358 ἔχει σημαντικά μικρότερη πρόσληψη του γλυκουρονιδίου του μυκοφαινολικῶν οξέος στα κύτταρα ἀπὸ το ἀρχέγονο ἀλληλόμορφο Γουανίνη (Wankaew et al., 2022). Αντίστοιχη ἔρευνα που ἐγίνε στην Βραζιλία διαπιστώθηκαν πανομοιότυπα ἀποτελέσματα. Δηλαδή, ἀσθενείς με γονότυπο AA ἢ AG παρουσίασαν μεγαλύτερη πιθανότητα μη ἀναπόκρισης σε φυσιολογική δόση ἱματινίμης και ἀφετέρου το μεγαλύτερο ποσοστὸ των ἀσθενῶν που ἀναποκρίθηκαν στην φυσιολογική δόση ἔχουν γονότυπο GG (de Lima et al., 2015).

Επιπρόσθετα, καταγράφηκε σε ὀμόζυγους για το παραλλακτικὸ ἀλληλόμορφο (AA) 14 φορές μεγαλύτερος κίνδυνος μετὰ ἀπὸ μεταμόσχευση ἥπατος η συκέντρωση της τακρολίμης στο αίμα να ξεπεράσει τα φυσιολογικά επίπεδα σε σχέση με τους ὀμόζυγους στο ἀρχέγονο ἀλληλόμορφο (GG) ἢ τους ἐτερόζυγους, (Kurzawski and Drozdzik, 2013). Ακόμη, η συκέντρωση του μυκοφαινολικῶν οξέος σε μεταμόσχευση πνευμόνων ἐπηρεάζεται ἀπὸ την παρουσία του πολυμορφισμοῦ rs7311358 (Tague et al., 2021) και ταυτόχρονα ἐπηρεάζει την ἐπιβίωση του μοσχεύματος, ἀλλὰ και την πιθανότητα ἀπόρριψης του μοσχεύματος (Tague et al., 2020).

Αποδείχθηκε πως ὁ γονότυπος του SLCO1B3 μπορεί να χρησιμοποιηθῆ ὡς βιοδείκτης σε ἀσθενείς με καρκίνο του προστάτη καθὼς το παραλλακτικὸ ἀλληλόμορφο σχετίστηκε με μειωμένη ἱκανότητα των κυττάρων να προσλαμβάνουν τεστοστερόνη σε σύγκριση με το ἀρχέγονο ἀλληλόμορφο (Hamada et al., 2008). Παρατηρήθηκαν ἐπίσης διαφοροποιήσεις στην δόση συντήρησης της βαρφαρίνης σε άτομα με διαφορετικούς πολυμορφισμῶν, με την μέση δόση στο μεταλλαγμένο γονίδιο να είναι μικρότερη ἀπὸ ὅτι στο ἀρχέγονο. Ἐπομένως, θεωρήθηκε ὅτι το γονίδιο SLCO1B3 μπορεί να καθοριστῆ ὡς βιοδείκτης σε φαρμακευτική ἀγωγή με βαρφαρίνης (Cai et al., 2017). ●

ABSTRACT

Tacrolimus: The urgent need to individualize treatment

Styliani-Christina Koukidi, George P. Patrinos

University of Patras, Department of Pharmacy, Laboratory of Pharmacogenomics and Individualized Therapy

Immune suppression is a vital and life-saving method used in various diseases, such as autoimmune diseases and organ transplantations. Immunosuppression is defined as the suppression of the innate or acquired immune system, so that it does not resist infections or diseases. One of the most commonly used immunosuppressive medicinal compounds used in clinical practice, is tacrolimus. Tacrolimus as a medicinal substance has a narrow therapeutic range and several side effects may appear. At the same time, its pharmacokinetics can vary, therefore issues of toxicity or

transplant rejection are possible to arise. Due to this reason, therapeutic monitoring of the drug can be done to personalize the dosage for each patient/patient group. This variability in drug response between patients can attribute from genetic polymorphisms which affect the expression of enzymes or other proteins involved in the tacrolimus' metabolism or clearance. The most frequent variants that have been identified as possible factors include metabolism enzymes CYP3A4 and CYP3A5, regulatory genes such as POR and PXR, but also transport channels such as ABCB1.

KEY WORDS: immunosuppression, tacrolimus, pharmacogenomics, genetic polymorphism, variant

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Almazroo, O.A., Miah, M.K. and Venkataraman, R. 2017. Drug Metabolism in the Liver. *Clinics in Liver Disease* 21(1), pp. 1–20. doi: 10.1016/j.cld.2016.08.001.
- Badri Man Shrestha (2017) 'REVIEW Two Decades of Tacrolimus in Renal Transplant: Basic Science and Clinical Evidences', *Experimental and Clinical Transplantation*, 15(1).
- Bentata, Y. (2020) 'Tacrolimus: 20 years of use in adult kidney transplantation. What we should know about its nephrotoxicity', *Artificial Organs*, 44(2), pp. 140–152. Available at: <https://doi.org/10.1111/aor.13551>.
- Bilbao-Meseguer, I. et al. (2018) 'Augmented Renal Clearance in Critically Ill Patients: A Systematic Review', *Clinical Pharmacokinetics*, 57(9), pp. 1107–1121. Available at: <https://doi.org/10.1007/S40262-018-0636-7>.
- Boivin, A.-A. et al. (2013) 'Influence of SLCO1B3 Genetic Variations on Tacrolimus Pharmacokinetics in Renal Transplant Recipients', *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 28(3), pp. 274–277. Available at: <https://doi.org/10.2133/dmpk.DMPK-12-SH-093>.
- Cai, L.-L. et al. (2017) 'Identification of two novel genes SLC15A2 and SLCO1B3 associated with maintenance dose variability of warfarin in a Chinese population', *Scientific Reports*, 7(1), p. 17379. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17731-1>.
- Campagne, O., Mager, D.E. and Tornatore, K.M. (2019) 'Population Pharmacokinetics of Tacrolimus in Transplant Recipients: What Did We Learn About Sources of Interindividual

Variabilities?', *The Journal of Clinical Pharmacology*, 59(3), pp. 309–325. Available at: <https://doi.org/10.1002/jcph.1325>.

- Cheung, C.Y. and Tang, S.C.W. (2022) 'Personalized immunosuppression after kidney transplantation', *Nephrology*, 27(6), pp. 475–483. Available at: <https://doi.org/10.1111/nep.14035>.
- Cozzi, E., Colpo, A. and De Silvestro, G. (2017) 'The mechanisms of rejection in solid organ transplantation', *Transfusion and Apheresis Science*, 56(4), pp. 498–505. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.transci.2017.07.005>.
- Derakhshan, N. (2012) 'Tacrolimus May Improve Neurologic Function in Solid Organ Transplant Recipients', *Journal of AIDS & Clinical Research*, 01(11). Available at: <https://doi.org/10.4172/scientificreports.432>.
- Edwards, I.R. and Aronson, J.K. 2000. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *The Lancet* 356(9237), pp. 1255–1259. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02799-9.
- Fernandez Rivera, C. et al. (2022) 'Bioavailability of once-daily tacrolimus formulations used in clinical practice in the management of De Novo kidney transplant recipients: the better study', *Clinical Transplantation*, 36(3). Available at: <https://doi.org/10.1111/ctr.14550>.
- Francke, M.I. et al. (2021) 'Monitoring the tacrolimus concentration in peripheral blood mononuclear cells of kidney transplant recipients', *British Journal of Clinical Pharmacology*, 87(4), pp. 1918–1929. Available at: <https://doi.org/10.1111/bcp.14585>.
- Garza, A.Z., Park, S.B. and Kocz, R. (2022) Drug Elimination.
- Gu, T.M. et al. (2022) 'Comparative effects of flucanazole, posaconazole, and isavuconazole upon tacrolimus and cyclosporine serum concentrations', *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 28(6), pp. 1357–1362. Available at: <https://doi.org/10.1177/10781552211029046>.
- Hamada, A. et al. (2008) 'Effect of SLCO1B3 Haplotype on Testosterone Transport and Clinical Outcome in Caucasian Patients with Androgen-Independent Prostatic Cancer', *Clinical Cancer Research*, 14(11), pp. 3312–3318. Available at: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-4118>.
- Herman, T.F. and Santos, C. (2022) First Pass Effect.
- Iwasaki, K. 2007. Metabolism of Tacrolimus (FK506) and Recent Topics in Clinical Pharmacokinetics. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 22(5), pp. 328–335. doi: 10.2133/dmpk.22.328.
- Kurzawski, M. and Drożdżik, M. (2013) 'Pharmacogenetics in solid organ transplantation: genes involved in mechanism of action and pharmacokinetics of immunosuppressive drugs', *Pharmacogenomics*, 14(9), pp. 1099–1118. Available at: <https://doi.org/10.2217/pgs.13.89>.
- de Lima, L.T. et al. (2015) 'Relationship between SLCO1B3 and ABCA3 polymorphisms and imatinib response in chronic myeloid leukemia patients', *Hematology*, 20(3), pp. 137–142. Available at: <https://doi.org/10.1179/1607845414Y.0000000181>.
- Lu, Z., Bonate, P. and Keirns, J. (2019) 'Population pharmacokinetics of immediate- and prolonged-release tacrolimus formulations in liver, kidney and heart transplant recipients', *British Journal of Clinical Pharmacology*, 85(8), pp. 1692–1703. Available at: <https://doi.org/10.1111/bcp.13952>.
- Miedziaszczyk, M. et al. (2022) 'Controversial Interactions of Tacrolimus with Dietary Supplements, Herbs and Food', *Pharmaceutics*, 14(10), p. 2154. Available at: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14102154>.
- Namgoong, S. et al. (2015) 'Comparison of genetic variations of the SLCO1B1, SLCO1B3, and SLCO2B1 genes among five ethnic groups', *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 40(3), pp. 692–697. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.etap.2015.08.033>.
- Nankivell, B.J. and Alexander, S.I. 2010. Rejection of the Kidney Allograft. *New England Journal of Medicine* 363(15), pp. 1451–1462. doi: 10.1056/NEJMra0902927.
- Niemi, M., Pasanen, M.K. and Neuvonen, P.J. (2011) 'Organic anion transporting polypeptide 1B1: A genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake', *Pharmacological Reviews*, 63(1), pp. 157–181. Available at: <https://doi.org/10.1124/PR.110.002857>.
- Noble, J. et al. (2021) 'Adverse effects of immunosuppression after liver transplantation', *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 54–55, p. 101762. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2021.101762>.
- Oetting, W.S. et al. (2018) 'Attempted validation of 44 reported SNPs associated with tacrolimus troughs in a cohort of kidney allograft recipients', *Pharmacogenomics*, 19(3), pp. 175–184. Available

- at: <https://doi.org/10.2217/pgs-2017-0187>.
- Official Journal of the European Union (2015) EUR-Lex - C:2015:421:FULL - EN - EUR-Lex. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=OJ%3AC%3A2015%3A421%3AFULL> (Accessed: 11 April 2023).
 - Ong, S.C. and Gaston, R.S. (2021) 'Thirty Years of Tacrolimus in Clinical Practice', *Transplantation*, 105(3), pp. 484–495. Available at: <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003350>.
 - Onizuka, M. et al. (2011) 'Cytochrome P450 genetic polymorphisms influence the serum concentration of calcineurin inhibitors in allogeneic hematopoietic SCT recipients', *Bone Marrow Transplantation*, 46(8), pp. 1113–1117. Available at: <https://doi.org/10.1038/bmt.2010.273>.
 - Patel, M., Taskar, K.S. and Zamek-Gliszczyński, M.J. (2016) 'Importance of Hepatic Transporters in Clinical Disposition of Drugs and Their Metabolites', *Journal of Clinical Pharmacology*, pp. S23–S39. Available at: <https://doi.org/10.1002/JCPH.671>.
 - Patel, P. et al. (2012) 'Formulation strategies for drug delivery of tacrolimus: An overview', *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 2(4), p. 169. Available at: <https://doi.org/10.4103/2230-973X.106981>.
 - Plath, K.E.S., Grabbe, J. and Gibbs, B.F. (2003) 'Calcineurin antagonists differentially affect mediator secretion, p38 mitogen-activated protein kinase and extracellular signal-regulated kinases from immunologically activated human basophils', *Clinical & Experimental Allergy*, 33(3), pp. 342–350. Available at: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2003.01610.x>.
 - Sayilar, E.I. et al. (2022) 'The effect of calcineurin inhibitors on anthropometric measurements in kidney transplant recipients', *BMC Nephrology*, 23(1), p. 375. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12882-022-03004-1>.
 - SHANNON, M.W. 2007. Drug Interactions. In: Haddad and Winchester's Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose. Elsevier, pp. 97–104. doi: 10.1016/B978-0-7216-0693-4.50010-4.
 - Shitara, Y. et al. (2012) 'Long-lasting Inhibitory Effects of Cyclosporin A, but Not Tacrolimus, on OATP1B1- and OATP1B3-mediated Uptake', *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 27(4), pp. 368–378. Available at: <https://doi.org/10.2133/dmpk.DMPK-11-RG-096>.
 - Sikma, M.A. et al. (2020) 'Unbound Plasma, Total Plasma, and Whole-Blood Tacrolimus Pharmacokinetics Early After Thoracic Organ Transplantation', *Clinical Pharmacokinetics*, 59(6), pp. 771–780. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40262-019-00854-1>.
 - Smith, N.F. et al. (2007) 'Variants in the SLCO1B3 Gene: Interethnic Distribution and Association with Paclitaxel Pharmacokinetics', *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 81(1), pp. 76–82. Available at: <https://doi.org/10.1038/sj.clpt.6100011>.
 - Sun, R. et al. (2019) 'The Emerging Role of the SLCO1B3 Protein in Cancer Resistance', *Protein & Peptide Letters*, 27(1), pp. 17–29. Available at: <https://doi.org/10.2174/0929866526666190926154248>.
 - Sun, S. et al. (2022) 'Influence of calcineurin inhibitors and genetic polymorphism of transporters on enterohepatic circulation and exposure of mycophenolic acid in Chinese adult renal allograft recipients', *The Journal of Clinical Pharmacology* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1002/jcph.2176>.
 - Sweeney, M.D. et al. (2019) 'Blood-Brain Barrier: From Physiology to Disease and Back', *Physiological Reviews*, 99(1), pp. 21–78. Available at: <https://doi.org/10.1152/physrev.00050.2017>.
 - Tague, L.K. et al. (2020) 'Impact of SLCO1B3 polymorphisms on clinical outcomes in lung allograft recipients receiving mycophenolic acid', *The Pharmacogenomics Journal*, 20(1), pp. 69–79. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41397-019-0086-0>.
 - Tague, L.K. et al. (2021) 'A Single Nucleotide Polymorphism in the SLCO1B3 Gene is Associated with Dose-Normalized Mycophenolic Acid AUC12', *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 40(4), p. S76. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2021.01.1926>.
 - Tang, T. et al. (2021) 'Highly expressed SLCO1B3 inhibits the occurrence and development of breast cancer and can be used as a clinical indicator of prognosis', *Scientific Reports*, 11(1), p. 631. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80152-0>.
 - Tetro, N. et al. (2018) 'The Placental Barrier: the Gate and the Fate in Drug Distribution', *Pharmaceutical Research*, 35(4), p. 71. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11095-017-2286-0>.
 - Thomson, A.W., Bonham, C.A. and Zeevi, A. (1995) 'Mode of Action of Tacrolimus (FK506): Molecular and Cellular Mechanisms', *Therapeutic Drug Monitoring*, 17(6), pp. 584–591. Available at: <https://doi.org/10.1097/00007691-199512000-00007>.
 - Tönshoff, B. (2019) 'Immunosuppressants in Organ Transplantation', in, pp. 441–469. Available at: https://doi.org/10.1007/164_2019_331.
 - Transplant Immunology | British Society for Immunology (no date) British Society for Immunology. Available at: <https://www.immunology.org/policy-and-public-affairs/briefings-and-position-statements/transplant-immunology> (Accessed: 16 May 2023).
 - Vanwong, N. et al. (2022) 'Association of Drug-Metabolizing Enzyme and Transporter Gene Polymorphisms and Lipid-Lowering Response to Statins in Thai Patients with Dyslipidemia', *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, Volume 15, pp. 119–130. Available at: <https://doi.org/10.2147/PGPM.S346093>.
 - Venkataramanan, R. et al. 1995. Clinical Pharmacokinetics of Tacrolimus. *Clinical Pharmacokinetics* 29(6), pp. 404–430. doi: 10.2165/00003088-199529060-00003.
 - Vertzoni, M. et al. (2019) 'Impact of regional differences along the gastrointestinal tract of healthy adults on oral drug absorption: An UN-GAP review', *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 134, pp. 153–175. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.EJPS.2019.04.013>.
 - Wang, J. et al. (2021) 'Diltiazem on tacrolimus exposure and dose sparing in Chinese pediatric primary nephrotic syndrome: impact of CYP3A4, CYP3A5, ABCB1, and SLCO1B3 polymorphisms', *European Journal of Clinical Pharmacology*, 77(1), pp. 71–77. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00228-020-02977-y>.
 - Wankaew, N. et al. (2022) 'Genotypic and phenotypic landscapes of 51 pharmacogenes derived from whole-genome sequencing in a Thai population', *PLOS ONE*, 17(2), p. e0263621. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263621>.
 - Ward, R.M., Kern, S.E. and Lugo, R.A. 2012. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Pharmacogenetics. In: Avery's Diseases of the Newborn. Elsevier, pp. 417–428. doi: 10.1016/B978-1-4377-0134-0.10034-4.
 - Yalcin, K. et al. (2021) 'Analyzing the clinical outcomes of switching from cyclosporine to tacrolimus in pediatric hematopoietic stem cell transplantation', *Clinical Transplantation*, 35(7). Available at: <https://doi.org/10.1111/ctr.14328>.
 - Yin, A. et al. (2021) 'Population Pharmacokinetic and Pharmacogenetic Analysis of Mitotane in Patients with Adrenocortical Carcinoma: Towards Individualized Dosing', *Clinical Pharmacokinetics*, 60(1), pp. 89–102. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40262-020-00913-y>.
 - Yu, M., Liu, M., Zhang, W. and Ming, Y. 2018. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Pharmacogenetics of Tacrolimus in Kidney Transplantation. *Current Drug Metabolism* 19(6), pp. 513–522. doi: 10.2174/1389200219666180129151948.
 - Zhang, D. et al. 2021. Intestinal Excretion, Intestinal Recirculation, and Renal Tubule Reabsorption Are Underappreciated Mechanisms That Drive the Distribution and Pharmacokinetic Behavior of Small Molecule Drugs. *Journal of Medicinal Chemistry* 64(11), pp. 7045–7059. doi: 10.1021/acs.jmedchem.0c01720.
 - Zhu, J. et al. (2020) 'Influence of Germline Genetics on Tacrolimus Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients', *International Journal of Molecular Sciences*, 21(3), p. 858. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms21030858>.
 - Zuberbier, T. et al. (2001) 'The ascomycin macro-lactam pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) is a potent inhibitor of mediator release from human dermal mast cells and peripheral blood basophils', *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 108(2), pp. 275–280. Available at: <https://doi.org/10.1067/mai.2001.116865>.