

先驱性药物基因组学 研究基因型与药物反应的关系

在本白皮书中，我们：

- 介绍了基因型在药物代谢方面的重要性
- 通过示例说明了个体基因型如何影响对药物治疗的反应
- 通过一些示例说明了药物基因组学测试如何降低医疗保健成本
- 介绍了Thermo Fisher Scientific为药物基因组学研究提供的一些解决方案

引言

现代制药研究人员和公司在寻找治疗各种疾病的药物方面发挥了极其重要的作用。我们期望对于大多数常见疾病，治疗至少可以帮助减轻部分症状或者加快康复。现代药可能高效但昂贵。仅在美国，每年用于药物治疗的支出就达到约3500亿美元(Rajkumar, 2020)。因此，找到最有效且副作用最小的药物至关重要，这样才能将医疗保健成本降至最低(图1)。

药物治疗对个体和医疗保健成本影响最大的主要缺点是，药物有时会产生不良效应或伤害 — 也称为药物不良事件(ADE)。从意料之外的副作用到危及生命的反应，均属于ADE的范畴。据美国卫生与公众服务部(HHS)疾病预防与健康促进办公室称(HHS, 2021)，ADE每年可以：

- 约占所有医院不良事件的三分之一
- 影响约每年200万天的住院天数
- 将住院天数延长1.7–4.6天
- 导致超过350万人次就诊
- 导致约100万人次急诊
- 促使约12.5万人次入院

ADE给患者带来更多不适和压力。此外，ADE的管理成本非常高，这导致了高昂的医疗保健成本。

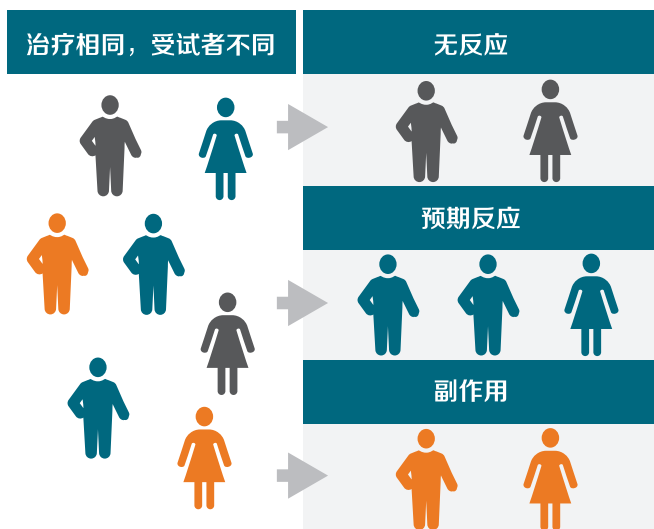


图1. 相同的治疗可能会产生不同的反应。

基因型在药物代谢方面的重要性

大多数现代药均通过药物代谢酶(DME)生效。许多DME是含血红素的单加氧酶，可氧化多种不同的分子，将其更快地从体内清除。一类DME包括细胞色素P450、细胞色素b5和NADPH-细胞色素P450还原酶。肝细胞色素P450 (CYP)是酶的一个多基因族，在药物和异生物质的代谢方面起到关键作用。根据生物演化关系，每种细胞色素酶受到不同的诱导或抑制。CYP酶在肝脏中得到了最佳表征，但也可见于大脑及其他组织中，并且会在其中产生不太明确的作用和影响(例如，参见Taylor, 2020)。另一类药代动力学重要分子是分子转运体。此类酶负责将药物穿过细胞膜运输到细胞内部，并且可以负责引进药物或清除细胞内的药物。

个体对药物的反应通常取决于个体基因组中不同DME和分子转运体的基因型。如上所述，可能需要借助这些酶清除系统内的药物。也可能需要通过DME将前体“前药”分子转化为生物活性分子。然而，并非所有个体都具有同一套DME。一些个体可能根本没有将药物前体转化为生物活性分子所需的酶的功能拷贝，导致治疗无效。另一些个体可能具有功能活性较低的酶，这意味着前体分子会以较低的速率转化为功能药物，有效降低了治疗剂量。

或者，个体体内降解药物的酶的活性可能较低，因此生物活性分子的循环浓度较高。一些个体可能因先天性代谢作用而将药物转化为有毒产物，另一些个体可能对副作用更敏感。一般而言，通过组合个体携带的等位基因，可以针对特定药物将代谢表型归类为慢速(PM)、中速(IM)、正常(NM)、快速(RM)或超快速(UM)代谢型。因此，将剂量与代谢基因型相匹配对于药物的高效输送和作用极为重要(图2)。

药物基因组学是分析DME基因型与药物代谢之间联系的领域。药物基因组学在提高药物治疗有效性和安全性方面的应用越来越受到个人、医疗工作者、政府健康服务机构和保险提供商的关注。寻找最有效、安全、经济的治疗方案时，需确保接受者的基因型可以按预期代谢药物。

在本文中，我们通过示例说明了个体基因型如何影响对药物治疗的反应，还通过一些示例说明了药物基因组学测试如何降低医疗保健成本，最后介绍了Thermo Fisher为药物基因组学研究提供的一些解决方案。

基因型与药物反应的相互作用
行为科学

精神疾病包括各种脑功能缺陷。其中部分可以用某些药物治疗，但由于遗传异质性和非相关性不良事件，疗效难以预测(综述参见Stingl, 2013)。

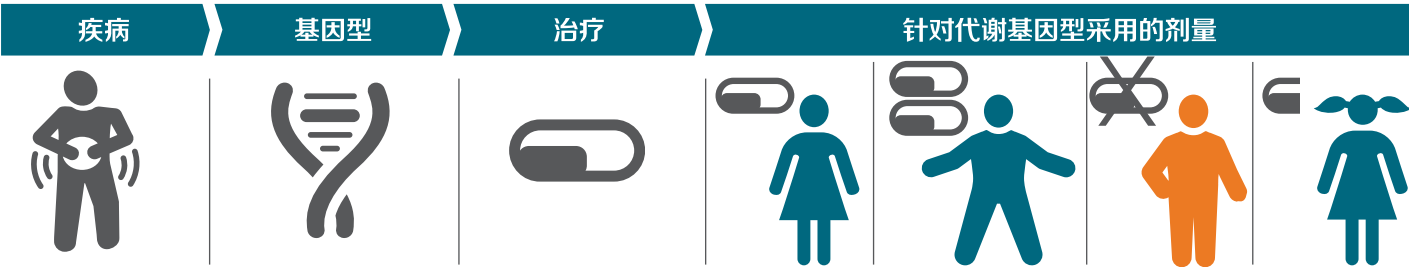
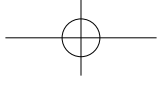


图2. 针对特定疾病，基因组图谱可能会影响治疗和剂量要求。



精神分裂症是一种使人衰弱的精神疾病，可以用奥氮平、阿立哌唑和利培酮等药物治疗。然而，此类药物会产生各种药物不良反应，包括高泌乳素血症、震颤、静坐不能、肌张力障碍、焦虑和痛苦(综述参见Soria-Chacartegui, 2021)。研究人员发现，由于此类药物由细胞色素P450酶及其他酶代谢，基因座上的基因型对反应很重要。Soria-Chacartegui及其同事在综述中提出，通过分析基因座上的等位基因，可以减少不良反应的发生，达到更好的效果。

选择性血清素再吸收抑制剂(SSRI)常用于治疗抑郁症、焦虑症及其他疾病。但是，只有大约一半的受试者对SSRI疗法有反应，而且往往需要给药数周才能知道SSRI成功与否(Trivedi, 2006)。多项研究确定了与SSRI反应度相关的基因座(综述参见Fabbri, 2014)。研究结果表明，通过在SSRI疗法给药之前了解个体具有SLC6A4、HTR1A、HTR2A、BDNF和ABCB1基因中的哪些等位基因，可以调节对SSRI的反应，限制不良事件。为促成这一点，人们正在开发机器学习技术，试图更好地预测基因型、有效性和不良反应之间的联系(Athreya, 2019)。

对于患有自闭症谱系障碍(ASD)的儿童，利培酮可用于控制易怒和攻击性。然而，利培酮治疗也可能导致高泌乳素血症，产生许多不良效应，包括女性闭经和不孕症，以及男性乳房发育症和阳痿。Hongkaew等人一项研究中使用Applied Biosystems™ DMET Plus GeneChip™微阵列确定了与由利培酮诱导的高泌乳素血症相关的DME和转运分子，并使用Applied Biosystems™ TaqMan® Assays验证了结果(Hongkaew等人, 2018)。他们发现了五种不同的与高泌乳素血症显著相关的SNP，其中三种存在于UGT1A1基因中。该基因编码一种可将亲脂性小分子转化为可排泄代谢物的UDP葡萄糖醛酸基转移酶。通过在利培酮给药之前了解基因座上的基因型，可以确定上述儿童中生殖可能会受到不良效应风险的个体。

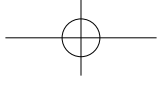
可待因等阿片类前药会被代谢成吗啡，相较于其他用途，更常用作镇痛剂。可待因由CYP2D6 (Thorn, 2009)代谢成活性吗啡，因此在很大程度上受到CYP2D6基因座上的等位基因的影响。可待因给药时，慢速代谢型预计会表现出较差的镇痛效果；相反，超快速代谢型可能发生重度呼吸抑制(Dean, 2012; Racoosin, 2013)。

肿瘤学

他莫昔芬是乳腺组织中的一种雌激素受体拮抗剂，常用于治疗某些类型的乳腺癌。他莫昔芬通过多种DME (CYP2D6、CYP3A4/5和CYP3A4)作用，一些代谢产物的抗雌激素活性可以比他莫昔芬高出100倍(Goetz, 2018)。一些个体因具有中速或慢速代谢型DME等位基因而无法将他莫昔芬有效转化为其他产物，可能会表现出较低的药物疗效。因此，多家组织建议对这些个体进行测试并采用其他机制(Westergaard, 2020)。

他汀类药物(HMG-CoA还原酶抑制剂)常用于降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的循环水平。然而，人们注意到，他汀类药物在一些情况下还与乳腺癌复发率的降低存在关联(例如，参见Manthravadi, 2016)。为了研究这种联系，Ahern等人测量了经辛伐他汀治疗的乳腺癌中遗传变异的影响。他们发现药物转运体(ABCB1和SLCO1B1)和辛伐他汀代谢酶(CYP3A4和CYP3A5)的某些等位基因与乳腺癌复发率的降低显著相关。

Varnai等人总结了有关影响多西他赛对前列腺癌的疗效的生物标志物的研究(Varnai等人, 2019)。在这项研究中，他们分析了生殖系基因组生物标志物和临床试验(涵盖一系列遗传标志)方面的研究。根据上述研究，他们能够得出结论，即CYP1B1、ABCG2、CHST3、PPAR δ 和SULT1C的某些基因型改善了对多西他赛的反应。他们还确定了多态性可降低多西他赛的毒性；这可以通过药物基因组学测试来确定。



伊立替康是一种拓扑异构酶I抑制剂，可单独或与其他药物联合用于治疗结肠癌和直肠癌。伊立替康还具有复杂的药代动力学和药效学作用，这两种作用在个体之间存在显著差异，可能会导致不可预测的毒性(deMan, 2018)。为了弄清这种差异性的缘由，Michael等人通过DMET Plus GeneChip微阵列和肝脏成像对接受伊立替康治疗的受试者进行了研究(Michael等人, 2021)。他们发现了许多与差异化反应相关的基因座。虽然这项研究无法解释对伊立替康的所有反应差异性，但是他们认为所确定的基因座可能有助于为避免与伊立替康治疗相关的不良毒性提供指导。

心血管疾病

心血管疾病是全世界发病率的主要来源。仅在美国，每年就有大约69万人发生缺血性卒中，大约24万人发生短暂性脑缺血发作(Go, 2014; Kleindorfer, 2005)。抗血小板剂和抗凝剂疗法降低了心血管疾病的风险，但在选择剂量时必须考虑到对这些药剂的反应仍然存在差异(Duarte, 2021)。

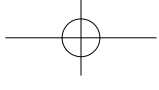
氯吡格雷是一种前药，主要由CYP2C19代谢成抑制血小板活化的活性药物，从而用于治疗卒中及其他心血管疾病。CYP2C19基因座的遗传变异可能会决定药物剂量的有效性。例如，对于中速代谢型，需要给予三倍剂量的氯吡格雷才能达到与正常代谢型相同的血小板抑制作用，而对于低速代谢型，即使是四倍也不够(Mega, 2009)。相反，CYP2C19中的功能获得性突变会使酶过度活跃，导致出血过多(Sibbing, 2010)。因此，通过了解CYP2C19的等位基因构型，可以指导剂量要求。

华法林是一类可作为维生素K拮抗剂的抗凝剂。华法林的代谢取决于CYP2C9基因的活性(Lee, 2002)，据估计，遗传变异可以解释30-40%的华法林治疗反应差异性(Fung, 2012)。正因为如此，人们会预定并监控最佳猜测的华法林剂量，而且经常根据疗效和不良效应进行调整。然而，多项临床试验正在致力于研究不同基因座上的基因型与最佳华法林处方剂量的相关性(IWPC, 2009; 综述参见Ross, 2018)。

炎症肠病

克罗恩病和溃疡性结肠炎均为慢性炎症性胃肠道疾病，通常称为炎症肠病(IBD)。用于治疗此类疾病的药物在有效性和副作用存在药物基因组学关系。例如，5-氨基水杨酸盐(5-ASA)常被推荐用于治疗轻度至中度活动期溃疡性结肠炎。对于一些受试者，肾脏毒性是一种不良的副作用，可导致不可逆的肾脏损伤，最终导致肾脏替代。在一项全基因组关联研究(GWAS)中，HLA-DRB1的一种等位基因与5-ASA肾脏损伤显著相关(Heap, 2016)，这说明对该变异进行测试有助于确定易受由治疗引起的肾脏毒性影响的个体。

硫嘌呤类属于免疫抑制药，用于在IBD个体中维持无类固醇缓解期和预防术后复发。此类药物廉价且有效，但由于常见不良事件(Chaparro, 2013)，包括肝脏毒性、骨髓抑制和胰腺炎，其应用范围有限。HLA区域和硫嘌呤代谢基因中的遗传多态性与不良事件的确定相关(综述参见Voskuil, 2019)。即使应考虑人群中的危险等位基因频率，研究结果表明，测试可能有助于减少此类药物的不良反应事件。



上述示例只是基因型、药物反应度和药物不良反应之间联系的一个当前研究样本。随着收集到更多数据，在考虑采用药物治疗方案时了解个体基因型的重要性将提高医疗保健行业的成本效益，减少对患者造成的不适。

先驱性药物基因组学的经济案例

如前所述，SSRI剂量取决于个体基因型。血清素转运体5-HTTLPR多态性可缓和对抗SSRI的反应及副作用负担。Serretti等人在一项研究中对由5-HTTLPR基因型指导的抗抑郁剂治疗的成本效益进行了建模。他们发现，将5-HTTLPR基因型对抗抑郁剂反应和耐受性的影响纳入模型后，成本效益可接受性低于公认成本核算阈值的概率大于80%(据WHO称，这一数字是国内生产总值(GDP)的三倍)(Serretti, 2011)。通过使用来自按GDP分层的27个欧洲国家的数据进行进一步模拟，证实了上述结果。这项研究表明，在所评价的高收入国家中，超过90%的国家实现了有利的成本效益(Olgiati, 2012)。

Mitropoulou等人对因心肌梗塞而接受经皮冠状动脉介入治疗(PCI)并接受氯吡格雷治疗的受试者进行了回顾性分析。受试者被分为两组，分别为住院期间经历过和未经历过出血。CYP2C19基因分型表明，中速代谢型和慢速代谢型通常不太容易发生出血，但面临更高的梗塞复发风险。他们付出的平均成本也比正常代谢型更高(分别为2799欧元与2547欧元)。研究人员开发了一个涉及健康资源利用和替代药物成本的模型。通过该模型获得的结果表明，成本节约额为80欧元(不含测试成本)。在另一项PCI研究中，Deiman等人对3260名经过CYP2C19基因分型的PCI受试者进行了分析(Deiman等人, 2016)。研究结论为，为了避免潜在CYP2C19遗传影响而使用普拉格雷进行非指导性治疗时，质量调整寿命年成本总计为38611欧元。采用由各种基因型指导的策略时，这一数字降至5972-9792欧元。

对精神病药物基因组学的多项回顾性分析也得到了类似的成本节约额结果。Chou等人指出，携带CYP2D6突变的个体属于低速代谢型，其每年的平均住院天数比正常代谢型多出七天(分别为24与17)(Chou等人, 2000)。他们还表示，携带CYP2D6突变的超快速代谢型或低速代谢型每年的护理成本比正常或中速代谢型更高，达到4000-6000美元。最后，据他们报告，低速代谢型中发生了更多的药物不良事件。另一项研究(Winner, 2013)调查了96名接受精神病护理的受试者的健康资源利用情况。研究人员对受试者进行了覆盖CYP2D6、CYP2C19、CYP1A2、SLC6A4和HTR2A的多基因序列集测试。研究发现，接受基因次优药物治疗的受试者的医疗保健就诊次数为两倍，病假天数为三倍，伤残索赔为四倍，估计附加医疗保健利用额为5188美元。

前瞻性试验基本证实了根据回顾性数据得出的结论。Herbild等人发现，与在未进行基因分型的情况下接受治疗的受试者相比，CYP2D6和CYP2C19基因分型可将低速代谢型和超快速代谢型的治疗成本降低28% (Herbild等人, 2013)。他们还发现，此类个体的治疗成本升至平均水平的239%，但通过药物基因组学测试可将这一数字降低69% (从67064美元降至20532美元)。另一项近期研究发现，药物基因组学测试可减少50%的药物不良反应，并降低84%的医疗保健成本，从而为每个个体节约1100美元的总成本(Maciel, 2018)。Winner等人分析了来自2168例药物基因组学序列集测试个体以及10880例倾向性配对对照个体的处方数据。他们发现，在12个月内，与未接受药物基因组学测试的小组相比，基因分型组的药物支出减少了1035美元(Winner, 2015)。

这些研究综合表明，医疗保健和药物方面的平均成本节约额分别为1800美元和500美元，每年总成本节约额达到2300美元。上述结果仅代表一小部分已进行的研究，有力证明了在已知药物遗传学联系的情况下开具药方时，药物基因组学可用作一种节约成本的措施。

参考文献

Ahern TP et al. (2020) Predictive pharmacogenomic biomarkers for breast cancer recurrence by simvastatin. *Acta Oncologica* 59(9):1009–1015.

Athreya AP et al. (2019) Pharmacogenomics-driven prediction of antidepressant treatment outcomes: a machine-learning approach with multi-trial replication. *Clin Pharm Therap* 106(4):855–865.

Chaparro M et al. (2013) Safety of thiopurine therapy in inflammatory bowel disease: long term follow-up study of 3931 patients. *Inflamm Bowel Dis* 19:1404–1410.

Chou WH et al. (2000) Extension of a pilot study: Impact from the cytochrome P450 2D6 polymorphism on outcome and costs associated with severe mental illness. *J Clin Psychopharmacol* 20:246–251.

Dean L (2012) Codeine therapy and *CYP2D6* genotype. In: *Medical Genetics Summaries*. Bethesda, MD: NCBI. pp 1–9.

Deiman B et al. (2016) Reduced number of cardiovascular events and increased cost-effectiveness by genotype-guided antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary interventions in the Netherlands. *Neth Heart J* 24:589–599.

deMan FM et al. (2018) Individualization of irinotecan treatment: a review of pharmacokinetics, pharmacodynamics and pharmacogenetics. *Clin Pharmacokinet* 57(10):1229–1254.

Duarte DD and Cavallari LH (2021) Pharmacogenomics to guide cardiovascular drug therapy. *Nat Rev Cardiol* 18:649–665.

Fabbri C et al. (2014) Understanding the pharmacogenetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 10(8):1093–1118.

Fung MB et al. (2012) Effect of genetic variants, especially *CYP2C9* and *VKORC1*, on the pharmacology of warfarin. *Semin Thromb Hemost* 38(8):893–904.

Go AS et al. (2014) Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 129:e28–e292.

Goetz MP et al. (2018) Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium (CPIC) guideline for *CYP2D6* and tamoxifen therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2103(5):770–777.

Heap GA et al. (2016) Clinical features and HLA association of 5-aminosalicylate (5-ASA)-induced nephrotoxicity in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 10:149–158.

Herbild L et al. (2013) Does pharmacogenetic testing for CYP450 2D6 and 2C19 among patients with diagnoses within the schizophrenic spectrum reduce treatment costs? *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 113:266–272.

Hongkaew Y et al. (2018) *UGT1A1* polymorphisms associated with prolactin response in risperidone-treated children and adolescents with autism spectrum disorder. *Pharmacogenomics J* 18:740–748.

International Warfarin Pharmacogenomics Consortium (IWPC) (2009) Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenomic data. *N Engl J Med* 360:753–764.

Kleindorfer D et al. (2005) Incidence and short-term prognosis of transient ischemic attack in a population-based study. *Stroke* 36:720–723.

Lee CR et al. (2002) Cytochrome P450 2C9 polymorphisms: a comprehensive review of the *in vitro* and human data. *Pharmacogenomics* 12:251–263.

Maciel A et al. (2018) Estimating cost savings of pharmacogenetic testing for depression in real-world clinical settings. *Neuropsychiatr Dis Treat* 14:225–230.

Manolopoulos VG et al. (2010) Pharmacogenetics of coumarinic oral anticoagulants. *Pharmacogenomics* 11:493.

Manthravadi S et al. (2016) Impact of statin use on cancer recurrence and mortality in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 139(6):1281–1288.

Mega JL et al. (2009) Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to

prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic and clinical outcomes. *Circulation* 119:2553–2560.

Michael M et al. (2021) Pharmacogenomics and functional imaging to predict irinotecan pharmacogenetics and pharmacodynamics: the predict IR study. *Cancer Chemother Pharm* 88:39–52.

Mitropoulou C et al. (2016) Economic analysis of pharmacogenomic-guided clopidogrel treatment in Serbian patients with myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Pharmacogenomics* 17(16):1775–1784.

Olgati P et al. (2012) Should pharmacogenetics be incorporated in major depression treatment? Economic evaluation in high- and middle-income European countries. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 36:147–54.

Racocin JA et al. (2013) New evidence about an old drug—risk with codeine after adenotonsillectomy. *N Engl J Med* 368:2155–2157.

Rajkumar SV (2020) The high cost of prescription drugs: causes and solutions. *Blood Cancer J* 10(6):71.

Ross S and Paré G (2018) Pharmacogenomics of stroke. *Stroke* 49:2541–2548.

Serretti A et al. (2011) A model to incorporate genetic testing (5-HTTLPR) in pharmacological treatment of major depressive disorders. *World J Biol Psychiatry* 12:501–15.

Sibbing D et al. (2010) Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggravation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent replacement. *Circulation* 121:512–518.

Soria-Chacartegui P et al. (2021) Genetic polymorphisms associated with the pharmacokinetics, pharmacodynamics and adverse effects of olanzapine, aripiprazole and risperidone. *Front Pharmacol* 12:711940.

Stingl JC et al. (2013) Genetic variability of drug-metabolizing enzymes: the dual impact on psychiatric therapy and regulation of brain function. *Mol Psych* 18:273–287.

Taylor C et al. (2020) A review of the important role of *CYP2D6* in pharmacogenomics. *Genes* 11:1295.

Thorn CF et al. (2009) Codeine and morphine pathway. *Pharmacogenet Genomics* 19(7):556–8.

Trivedi MH et al. (2006) Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 354:1243–1252.

U.S. Department of Health and Human Services (HHS) Office of Disease Prevention and Health Promotion (2021) Adverse Drug Events. <https://health.gov/our-work/health-care-quality/adverse-drug-events>

Varnai R et al. (2019) Pharmacogenomic biomarkers in docetaxel treatment of prostate cancer: from discovery to implementation. *Genes* 10:599.

Voskuil MD et al. (2019) Predicting (side) effects for patients with inflammatory bowel disease: the promise of pharmacogenomics. *World J Gastroenterol* 25(21):2539–2548.

Westergaard N et al. (2020) Drug use in Denmark for drugs having pharmacogenomics (PGx)-based dosing guidelines from CPIC for *CYP2D6* and *CYP2C19* drug-gene pairs: Perspectives for introducing PGx test to polypharmacy patients. *J Pers Med* 10(1):3.

Winner J et al. (2013) Psychiatric pharmacogenomics predicts health resource utilization of outpatients with anxiety and depression. *Transl Psychiatry* 3:e242.

Winner JG et al. (2015) Combinatorial pharmacogenomic guidance for psychiatric medications reduces overall pharmacy costs in a 1 year prospective evaluation. *Curr Med Res Opin* 31:1633–1643.

欲了解更多信息，请访问 thermofisher.cn/pgx



赛默飞
官方微信



赛默飞
Applied Biosystems
官方微信

免费 800 820 8982
服务电话 400 820 8982
www.thermofisher.cn

ThermoFisher
SCIENTIFIC

For Research Use Only. Not for use in diagnostic procedures. © 2022 Thermo Fisher Scientific Inc. All rights reserved.
All trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific and its subsidiaries unless otherwise specified. COL34437 1021