

SOUBORNÝ REFERÁT

Farmakogenetika v personalizácii liečby pediatrických pacientov s nešpecifickými zápalovými ochoreniami čreva (IBD)

Pharmacogenetics in personalized treatment in pediatric patients with inflammatory bowel disease (IBD)

Daniela Kosorínová, Pavlína Suchá, Zuzana Havlíčková, Marek Pršo, Pavol Dvoran, Peter Bánovčin

Klinika detí a dorastu,
Jesseniova lekárska fakulta
v Martine, Univerzita
Komenského v Bratislave,
Univerzitná nemocnica Martin,
Slovensko

SÚHRN

Kosorínová D, Suchá P, Havlíčková Z, Pršo M, Dvoran P, Bánovčin P. Farmakogenetika v personalizácii liečby pediatrických pacientov s nešpecifickými zápalovými ochoreniami čreva (IBD)

Pacienti s nešpecifickými zápalovými ochoreniami čreva vykazujú významné odlišnosti vo fenotypových prejavoch ochorenia ako aj odpovedi na liečbu. Výrazná interindividuálna variabilita liečebnej odozvy viedla v posledných rokoch k výskumným iniciatívam zameraným na identifikáciu genetických markerov schopných prispieť k optimalizácii liečebných stratégií. Do klinickej praxe sa implementovalo napríklad vyšetovanie prediktívnych markerov tiopurínmi-indukovanej myelosupresie. Na druhej strane, markery súvisiace s novšími liečebnými možnosťami, akou je napríklad biologická liečba, sa v bežnej praxi zatiaľ nevyužívajú. Článok ponúka prehľad pokrokov na poli farmakogenetiky IBD, sumarizuje známe farmakogenetické markery ako aj tzv. kandidátne gény a zaoberá sa ich perspektívnym využitím v personalizácii liečby IBD.

Kľúčové slová: nešpecifické zápalové ochorenia čreva, deti, farmakogenetika, personalizovaná liečba

SUMMARY

Kosorínová D, Suchá P, Havlíčková Z, Pršo M, Dvoran P, Bánovčin P. Pharmacogenetics in personalized treatment in pediatric patients with IBD

Patients with inflammatory bowel diseases show significant differences in phenotypic manifestation as well as responses to treatment. Significant interindividual variability in therapeutic response has led in recent years to research initiatives aimed at identifying genetic markers capable of optimizing the treatment. For example, investigation of predictive markers of thiopurine-induced myelosuppression has been implemented into clinical practice. On the other hand, markers related to new treatment options such as biological treatment are not yet used in common clinical practice. The article offers an overview of advances in the field of IBD pharmacogenetics, summarizes known pharmacogenetic markers as well as the candidate genes and their prospective use in the personalization of IBD treatment.

Key words: inflammatory bowel disease, children, pharmacogenetics, personalized treatment

Korespondenčná adresa:

MUDr. Daniela Kosorínová
Klinika detí a dorastu, JLF UK a UNM
Kollárova 2
036 59 Martin
Slovenská republika
danielakosorinova@gmail.com

ÚVOD

Rastúca incidencia nešpecifických zápalových ochorení čreva (inflammatory bowel disease, IBD) v dospelí aj pediatrickej populácii predstavuje globálny problém. Aktuálne sa pohybuje na úrovni 0,5-1% populácie rozvinutých krajín.⁽¹⁾ Na základe najnovších vedeckých poznatkov sa hlavným cieľom liečby IBD stalo navodenie slizničného hojenia, definované ako obnovenie integrity zápalovo poškodeného epitelu a homeostatickej funkcie sliznice čreva.^(2,3) V manažmente IBD v detskom veku hrá okrem medikamentózneho liečby kľúčovú úlohu nutričná terapia. Exkluzívna enterálna výživa (EEV) predstavuje zlatý štandard na navodenie remisie ľahkej a stredne ťažkej formy Crohnovej choroby (CD) s lumenálnym postihnutím. V prípade ulceróznej kolitídy (UC) sa neodporúča, nakoľko absentujú relevantné dáta o jej účinnosti.⁽⁴⁾ Pokiaľ ide o medikamentóznú liečbu, bola niekoľko desaťročí k dispozícii len tzv. konvenčná liečba zahŕňajúca aminosalicyláty, kortikosteroidy a imunosupresíva, ako sú tiopuríny a metotrexát. Pokrok v chápaní imunologického podkladu ochorenia prispel k rozšíreniu liečebných možností o biologickú liečbu a tzv. malé molekuly (napríklad tofacitinib). Napriek revolučnému vplyvu biologickej liečby na prognózu IBD, existuje skupina pacientov, u ktorých liečba zlyhá. Problémom je výrazná variabilita liečebnej odozvy v zmysle účinnosti a nežiadúcich účinkov. Výber najvhodnejšieho typu a dávky liečiva, má potenciál brániť relapsom ochorenia a vzniku nežiadúcich účinkov. Preto sa dnes čoraz väčší význam prikladá potrebe optimalizácie a personalizácie liečby.

Optimalizovať liečbu IBD je možné stratifikáciou pacientov na základe klinických a farmakogenetických markerov. Nepriaznivý priebeh ochorenia súvisí napríklad s jeho

skorým začiatkom, pohlavím či potrebou kortikosteroidov počas prvého vzplanutia, pričom u rizikových pacientov je trendom tzv. top-down prístup – včasné zahájanie liečby monoklonálnymi protilátkami.^(5,6) Keďže klinické faktory vplyvajú na rozdiely v terapeuticko-odpovedi len minimálne, výskumná pozornosť sa aktuálne sústreďuje na farmakogenetiku. Cieľom farmakogenetiky je individuálny výber optimálneho farmaka, pri ktorom možno predpokladať najvyššiu efektivitu pri najnižšom riziku nežiadúcich účinkov. K potrebe identifikácie genetických biomarkerov súvisiacich s liečebnou odozvou prispievajú aj finančné náklady spojené s liečbou IBD. Typickým príkladom takéhoto markera je stanovenie polymorfizmu tiopurín S-metyltransferázy (TPMT) pred začatím liečby tiopurínmi. V článku uvádzame prehľad doposiaľ identifikovaných farmakogenetických markerov so zameraním na 5-ASA, tiopuríny, glukokortikoidy a biologickú liečbu (tab. 1).

5-AMINOSALICYLÁTY

Deriváty kyseliny 5-aminosalicylovej (5-ASA), mesalazín a sulfasalazín, predstavujú prvú líniu liečby na navodenie a udržanie remisie pacientov s ľahkou a stredne ťažkou formou UC. Kombinácia perorálnych a topických preparátov vykazuje vyššiu efektivitu v porovnaní s perorálnou monoterapiou a to aj v indukcií remisie extenzívnej UC. Pri netolerancii 5-ASA možno pristúpiť ku kombinácii s rektálnymi kortikosteroidmi.⁽⁸⁾ 5-ASA účinkujú lokálne na črevnú sliznicu a do systémovej cirkulácie sa vstrebávajú minimálne. Následne dochádza k ich N-acetylácii, predominantne N-acetyl-transferázou 1 (NAT1), v menšej miere NAT2. Genetické polymorfizmy týchto enzýmov ovplyvňujú rýchlosť acetylácie, pričom viac ako 50% kaukazskej populácie patrí k pomalým acetylátorom. Zo záverov viacerých štúdií vyplýva len zanedbateľná úloha genotypov NAT v predikcii odpovede na 5-ASA.^(9,10)

5-ASA vo všeobecnosti možno považovať za bezpečnú, efektívnu a finančne nenáročnú liečebnú alternatívu. Medzi relatívne časté nežiadúce účinky patrí flatulencia, nauzea, hnačka a bolesti brucha. K menej častým radíme pankreatitídu, nefrotoxicitu a hepatotoxicitu.^(11,12) Napriek zriedkavému výskytu 5-ASA indukovanej nefrotoxicity (0,2%), až u 70% pacientov dôjde k ireverzibilnému obličkovému poškodeniu. Heap a kol. identifikovali ako determinant 5-ASA indukovanej nefrotoxicity alelu HLA-DRB1*03:01 spojenú až s 3-násobným rizikom rozvoja nefrotoxicity. Klinická využiteľnosť alely je limitovaná jej pomerne častým výskytom v populácii, ako aj nízkou frekvenciou nežiadúcej reakcie. Preto sa rutinné vyšetrenie HLA-DRB1*03:01 v rámci manažmentu IBD neodporúča.⁽¹³⁾

Suzuki a kol. potvrdili významnú asociáciu medzi génom *RGS17* (regulator of G-protein signaling 17) a alergickou reakciou na mesalazín s predpokladanou dedičnosťou približne 25%.⁽¹⁴⁾ Alergická reakcia sa prejavuje vysokou horúčkou a krvavými hnačkami, pričom častokrát je ju náročne odlíšiť od exacerbácie základného ochorenia. Úloha *RGS17* v patogenéze IBD a farmakogenetike mesalazínu nie

Tab. 1: Farmakogenetickí kandidáti v manažmente IBD, upravené podľa⁽⁷⁾

Lieková skupina	Odpoveď	Súvisiaci gén
5-aminosalicyláty	Aktivita ochorenia	<i>PPAR-γ</i>
	Nefrotoxicita	<i>HLA-DRB1*03:01</i>
	Intolerancia mesalazínu	<i>RGS17</i>
Tiopuríny	Myelosupresia	<i>TPMT, NUDT17, FTO</i>
Glukokortikoidy	Hypersenzitivita	<i>NR3C1, FKBP5</i>
	Rezistencia	<i>NR3C1, ER22/23EK, ABCB1, CASP1</i>
	Glukokortikoidná dependencia	<i>TRNFα, MAPK14</i>
Anti-TNFα	Imunogenicita	<i>HLA-DQA1*05</i>
	Odpoveď na infliximab	<i>ZNF133</i>
	Odpoveď na anti-TNF-α	<i>TLR4, TLR9, LY96, CD14, MAP3K14, TNFα, TNFR1, IFNG, IL1RN, IL6, IL17A, IFNAR1</i>
Anti-IL-12, IL-23	Odpoveď na ustekinumab	<i>PTPN2</i>

IBD – nešpecifické zápalové ochorenia čreva; TNF-α – tumor necrosis factor α

je úplne objasnená. Známa je jeho úloha negatívneho modulátora signálov receptorov spojených s G-proteínom pri niektorých typoch rakoviny.⁽¹⁵⁾

TIOPURÍNY

Azatioprín a jeho analóg 6-merkaptopurín sú najvyužíva-nejšími koritikoid-šetriacimi imunosupresívami na udr-žanie remisie a prevenciu pooperačnej rekurencie IBD.⁽¹⁶⁾ Vyskytujú sa v tzv. prodrug forme a intracelulárne sú kon-vertované na aktívne metabolity. Pri nízkej cene je ich hlav-nou nevýhodou variabilná účinnosť a toxicita ovplyvnená farmakokinetikou liečiva a výskytom genetických polymor-fizmov. Nežiadúce reakcie delíme na dávkovo-nezávislé ako pankreatitída či flu-like príznaky a dávkovo-závislé, ku ktorým patrí myelosupresia a hepatotoxicita. Zaujímavé je, že napriek nižšiemu štandardnému dávkovaniu tiopurínov v ázijských krajinách v porovnaní s Európou, je incidencia dávkovo-závislých reakcií oveľa vyššia v ázijskej populácii. Za determinanty nežiadúcich reakcií boli identifikované po-lymorfizmy v HLA oblasti ako aj polymorfizmy génov zapoje-ných v metabolizme tiopurínov.⁽²²⁾

Tiopurínmi-indukovaná myelosupresia

Najčastejšou a potenciálne život-ohrozujúcou nežiadúcou reakciou spojenou s tiopurínmi je myelosupresia, predo-minantne leukopénia. Môže sa vyskytnúť kedykoľvek počas liečby tiopurínmi, pričom závažné formy vznikajú zvyčajne v priebehu prvého mesiaca. Frekventnejšie je popisovaná v krajinách Východnej Ázie v porovnaní s kaukazskou po-puláciou, čo odzrkadľuje vplyv genetického pozadia na me-tabolizmus tiopurínov.^(18,19) S tiopurínmi-indukovanou my-elosupresiou súvisí predovšetkým aktivita TPMT a nudix hydrolázy 15 (NUDT15).

Európska spoločnosť pre detskú gastroenterológiu, he-patológiu a výživu (European Society for Paediatric Gas-troenterology Hepatology and Nutrition, ESPGHAN) od-porúča pred zahájením liečby tiopurínmi stanoviť aktivitu enzýmu a genotyp TPMT. Doposiaľ najväčšia svetová ran-domizovaná štúdia skúmajúca prínos TPMT genotypizácie preukázala, že úprava dávkovania na základe genotypu vedie k štatisticky signifikantnej redukcii myelotoxicity.⁽²¹⁾ TPMT hrá dôležitú úlohu v katabolizme 5-MP na neaktívny

metylmerkaptopurín, čím znižuje dostupnosť aktívnych me-tabolitov. Bolo popísaných viac ako 20 variantov TPMT génu, z nich 16 spojených so zníženou aktivitou enzýmu. Troma naj-častejšími, zodpovednými približne za 95% prípadov nízkej enzymatickej aktivity, sú TPMT*2, TPMT*3B a TPMT*3C.⁽²⁰⁾ Homozygoti pre uvedené varianty majú pri štandardnom dávkovaní najvyššie riziko myelosupresie z dôvodu úplného chýbanie enzýmu. Heterozygotnosť asocuje so strednou ak-tivitou enzýmu. Pri normálnej aktivite TPMT možno liečbu tiopurínmi začať plnými dávkami. V prípade intermediárnej aktivity sa odporúča dávku redukovat' o 30-70% a pri nízkej alebo úplne chýbajúcej aktivite na 10% štandardnej dávky, prípadne zvážiť alternatívnu liečbu (tab. 2).⁽²¹⁾ Približne 10% kaukazskej populácie disponuje variantom TPMT spojeným s vyššou náchylnosťou k myelosupresii. Na druhej strane v ázijskej populácii je výskyt TPMT-deficitných alel relatívne nízky. Menej ako 5% svetovej populácie je nositeľom deficit-nej alely, pričom polymorfizmy TPMT prispievajú k celkovej toxicite tiopurínov iba približne v 10–25%, čo limituje výťaž-nosť vyšetrenia.⁽²³⁾ K toxicite tiopurínov prispievajú aj inte-rindividuálne rozdiely vo farmakokinetike liečiva v kombi-nácii so zložením črevného mikrobiómu.⁽²⁴⁾

V súvislosti s tiopurínmi-indukovanou leukopéniou čín-ski vedci identifikovali silnú asociáciu s missense mutáciou v gène kódujúcom NUDT15.⁽⁷⁾ Enzým zodpovedá za defosfo-ryláciu aktívnych metabolitov tiopurínu a jeho znížená ak-tivita sa spája s liekovou toxicitou. Popísané sú tri klinicky relevantné genetické varianty: rs116855232, rs746071566 a rs186364861. U homozygotov aktivita NUDT15 úplne ab-sentuje, preto majú nižšiu toleranciu liečiva a na rozvoj leu-kopénie im stačí kratší čas (19 vs. 135 dní u pacientov s nor-málnou aktivitou enzýmu). Na rozdiel od TPMT sú varianty NUDT15 časté vo východnej Ázii (9,8%) a hispáncov (3,9%) a zriedkavé v európskej populácii (0,2%). Preto má vyšet-rovanie NUDT15 v prevencii včasnej leukopénie význam predo-všetkým v ázijských krajinách.^(7,26) Ako potenciálny kandidát predikcie myelosupresie pre populáciu východnej Ázie sa ukazuje aj variant génu asociovaného s tukovou hmotnou a obezitou – FTO p.A134T (frekvencia variantu u Kórejcov – 58,1 vs. 0,1% v západnej populácii).^(27,28)

Tiopurínmi-indukovaná pankreatitída

Tiopurínmi-indukovaná pankreatitída (TIP) je závažným od dávky nezávislým nežiaducim účinkom postihujúcim

Tab. 2: Vplyv enzymovej aktivity TPMT u pacientov liečených tiopurínmi, upravené podľa⁽²²⁾

Pacient	Enzymová aktivita	Liečba
Chorí bez mutácie 88,7% rýchli metabolizéri	Normálna TPMT aktivita Wt TPMT gén TPMT *1/*1	Štandardná dávka tiopurínových liečiv 2–2,5 mg/kg/deň
Heterozygoti 11% pomalí metabolizéri	Nízka TPMT aktivita 1 deficitná alela TPMT génu TPMT *1/*2 TPMT *1/*3A TPMT *1/*3B TPMT *1/*3C	Redukovaná dávka tiopurínových liečiv na 50%
Homozygoti 0,3% veľmi pomalí metabolizéri	Veľmi nízka TPMT aktivita Obe deficitné alely TPMT génu TPMT *3A/*3A	Zlyhanie terapie Fatálne následky

2–7% pacientov.⁽²⁹⁾ Vyskytuje sa zvyčajne v prvých 3–4 týždňoch liečby. K rizikovým faktorom patrí fajčenie a užívanie glukokortikoidov, avšak patogenéza vzniku nie je objasnená. Doposiaľ nie sú k dispozícii klinické testy schopné odhaliť pacientov so zvýšeným rizikom TIP. V roku 2014 mapovanie HLA II oblasti identifikovalo varianty v *HLA-DQA1-HLA-DRB1* ako silné determinanty TIP u Európanov trpiacich IBD. Nosičstvo ***HLA-DQA1*02:02-HLA-DRB1*07:01*** sa spája s 2,5-násobnou pravdepodobnosťou rozvoja TIP a u homozygotov až s 5-násobnou. Pred zaradením vyšetrenia do praxe sú však nevyhnutné ďalšie štúdie na veľkých kohortách.⁽³⁰⁾

Tiipurínmi-indukovaná alopecia

Tiipurínmi indukovaná alopecia (TIA) je od dávky závislá reakcia vyskytujúca sa najmä v ázijskej populácii s incidenciou 1,5%.⁽²⁰⁾ Napriek tomu, že sa nejedná život ohrožujúcu komplikáciu, nepriaznivo ovplyvňuje pacientov psychický stav. Vo veľkej japonskej štúdii bolo nosičstvo alely ***NUDT15 R139C*** spojené až s 10-násobne zvýšeným rizikom TIA. V literatúre sú dostupné kazuistické prípady z celého sveta, v ktorých alopecia vystupuje ako možná predzvesť závažnej myelosupresie. Predpokladaným spoločným mechanizmom vzniku je smrť hematopoetického prekursora a bunky vlasovej cibulky, v dôsledku akumulácie toxických metabolitov tiipurínu u geneticky predisponovaných jedincov.⁽³¹⁾ Voľbou alternatívnej liečby u homozygotov pre *NUDT15 R139C* je možné znížiť riziko tiipurínmi-indukovanej myelosupresie ako aj TIA.

KORTIKOSTEROIDY

Postavenie kortikosteroidov v manažmente pediatrických IBD sa za posledné roky výrazne zmenilo. V prípade UC so strednou a vysokou aktivitou sú stále využívané v indukčnej liečbe, avšak pri CD ich nahradila EEV.⁽⁸⁾ V liečbe CD sú indikované len v prípade netolerancie EEV alebo jej neefektivity po 2–4 týždňoch liečby.⁽⁴⁾ Silný protizápalový účinok je sprostredkovaný väzbou na intracelulárny receptor a následnou inhibíciou T-buniek. Relatívne rýchlo zmierňujú symptómy ochorenia, avšak vzhľadom k širokému spektru nežiadúcich účinkov je žiadúce pátrať po markeroch nápomocných v predvídaní klinickej odpovede. Najlepšie preskúmaný je gén pre glukokortikoidný receptor ***NR3C1***. Dôsledkom génových polymorfizmov je narušenie tvorby komplexu glukokortikoid-glukokortikoidný receptor, čo ovplyvňuje procesy transaktívácie a transreprezie.⁽²³⁾ Známe sú tri polymorfizmy asociované so zníženou citlivosťou na endogénne aj exogénne glukokortikoidy – *TthIII*, *ER22/23EK* a *GR-9β*. Naopak so zvýšenou citlivosťou na glukokortikoidy sa spája *Bcl1* a *N363S*, a to v dospelaj aj detskej populácii.^(27,33) Ich úloha pri voľbe liečby zatiaľ nie je úplne preskúmaná.

Na rozdieloch v terapeutickej odozve sa podieľajú aj hlavné efekторы glukokortikoidov. Najlepšie popísaná je lieková efluxná pumpa P-glykoproteín (P-gp), kódovaná génom rezistencie voči viacerým liečivám ***MDR1*** (multidrug resistance mutation 1). P-gp, exprimovaný na povrchu lymfocytov

a črevných buniek, aktívne vytláča z bunky štruktúrne nesusúvisiace látky, vrátane glukokortikoidov, čím znižuje ich intracelulárne koncentrácie. So signalizačnou dráhou glukokortikoidného receptora pravdepodobne interferujú aj zápalové cytokíny zúčastňujúce sa patogenézy IBD.^(25,32)

MONOKLONÁLNE PROTILÁTKY PROTI TNF-α

Uvedenie biologickej liečby do klinickej praxe významne ovplyvnilo manažment imunitných ochorení vrátane IBD. Napriek vysokej efektivitě anti-TNF liečby (pokles počtu hospitalizácií a operačných zákrokov, udržania remisie, zlepšenie kvality života) približne tretina pacientov na biologickú liečbu neodpovedá vôbec (primárne non-responderstvo) a u ďalšej tretiny s úvodne dobrou odpoveďou dôjde k relapsu ochorenia (sekundárna strata odpovede).^(33,34) Za najvýznamnejší patomechanizmus je považovaná tvorba neutralizujúcich protilátok proti anti-TNF tzv. imunogenicitá. Približne 65% pacientov liečených infliximabom (IFX) a 38% liečených adalimumabom (ADA) vytvoria protilátky napriek súbežnej liečbe imunosupresívami.^(35,36) V celogenómovej štúdii zahŕňajúcej 1240 pacientov s CD bola za genetický determinant imunogenicity identifikovaná alela *HLA-DQA1*05*, ktorá asociove s 2-násobným rizikom vytvorenia protilátok nezávisle od použitého liečiva, veku, dávky a súbežnej liečby imunomodulátorom.⁽³⁷⁾ V rámci predpovedania odpovede na anti-TNF sa skúmajú gény kódujúce jednotlivé úrovne zápalovej odpovede, predovšetkým samotný TNF-α a jeho receptor, ako aj gény vrodenej imunity a apoptózy.⁽³⁸⁾

Gény kódujúce TNF-α a jeho receptory

Klinická využiteľnosť génov kódujúcich TNF-α a jeho receptory zostáva sporná. Predpokladá sa, že s neefektivitou biologickej liečby súvisia najmä polymorfizmy promótoru ***TNF-α génu***.⁽³⁸⁾ Viacerí autori potvrdili úlohu alely A vo variante TNF-308 (rs1800629) ako induktora non-responderstva, nezávisle od použitého liečiva. Podľa Netz a kol. sa nosičstvo alely A pri liečbe IFX spája až s 3-násobným rizikom non-responderstva.⁽³⁹⁾ Proti týmto záverom stojí belgická štúdia, ktorá nezaznamenala rozdiel v zastúpení polymorfizmu medzi skupinou non-responderov a skupinou s dobrou odpoveďou na IFX.⁽⁴⁰⁾

TNF-α sprostredkuje biologickú aktivitu väzbou na povrchové bunkové receptory kódované génmi z TNF-α receptorovej superrodiny 1A (TNFRSF1A) a 1B (TNFRSF1B). Dobre známa je súvislosť receptorových mutácií so vznikom autoimunitných ochorení, vrátane CD a UC. Niektoré genotypy asociujú zároveň s náchylnosťou na CD aj slabou odpoveďou na IFX, ako napríklad *TNFRSF1A* rs767455. Vedľajším mechanizmom, ktorým by polymorfizmy mohli modifikovať liečebnú odozvu, je ovplyvnením hladín C-reaktívneho proteínu.⁽⁴¹⁾

Gény súvisiace s vrodenuou imunitou

Farmakogenetické štúdie sa v súvislosti s odpoveďou na anti-TNF preparáty zamerali aj na prvý identifikovaný gén

súvisiaci so vznikom CD **NOD2/CARD15**. Funguje ako receptor rozpoznávajúci patogény, čím nepriamo ovplyvňuje expresiu TNF- α . Štúdie jednohlasne dospeli k záveru, že tri hlavné rizikové varianty pre CD – rs2066844, rs2066845, rs41450053 s odpoveďou na anti-TNF nemajú súvis.^(42,43) Na druhej strane Bank a kol. v dánskej štúdii s pacientami liečenými ADA a IFX identifikoval súvislosť polymorfizmov pre **TLR4** (*Toll like receptor 4*) rs5030728 a rs1554973 s odpoveďou na biologickú liečbu, ich efekt je však sporný.⁽³⁹⁾

Odpoveď na anti-TNF liečbu ovplyvňujú aj hladiny exprimovaných cytokínov udržiavajúce chronický zápal. Predpokladá sa, že geneticky podmienená vysoká aktivita dráhy IL1 β udržiava zápal aj napriek anti-TNF liečbe, čím vedie k jej neefektívnosti. Hypotézu podporuje aj štúdia Bank a kol. popisujúca asociáciu medzi C alelou rs1143634 v géne **IL1 β** , ktorá podmieňuje zvýšené hladiny interleukínu, a slabou odpoveďou na anti-TNF liečbu.⁽³⁹⁾ Na druhej strane, mutácie znižujúce sérové hladiny IL1 β sú spojené s priaznivou odpoveďou na anti-TNF. Jedným z mechanizmov znižujúcim hladiny IL1 β je inhibícia signalizačnej kaskády väzbou protizápalového cytokínu, antagonistu receptora IL1 (IL1RA), na ich spoločný aktivačný receptor. Polymorfizmus rs4251961 **IL1RA**, vedúci k zníženému vylučovaniu rovnomeného proteínu a tým zvýšenému vylučovaniu IL1 β , asociuje s non-respondérstvom. K vylučovaniu IL1 β dochádza aj aktiváciou faktora NF κ B, ktorého transkripcia je inhibovaná proteínom I κ B α . Polymorfizmus rs696 **NFKB1A** génu, kódujúci I κ B α , je pri UC spojený so zníženou expresiou proteínu a tým non-respondérstvom.⁽⁴⁴⁾

Na chronickom zápale pri IBD sa podieľa aj zápalový cytokín IL23, produkovaný makrofágmi a dendritickými bunkami. Polymorfizmy kódujúce podjednotku IL23, **IL23R**, predisponujú ku vzniku CD a niekoľko variant zároveň ovplyvňuje odpoveď na IFX u pacientov so stredne ťažkou UC. Genotyp AA pre rs1004819 a GG pre rs2201841 asociuje s priaznivou odpoveďou na IFX. Na druhej strane genotyp GG pre rs7517847 sa spája s nedostatočnou odpoveďou.⁽⁴⁵⁾ Ďalšou významnou molekulou prispievajúcou k alterovanej zápalovej odpovedi v čreve je IL-17. Nosičstvo alely A pre rs2275913 v **IL17A** asociuje s nereagovaním na anti-TNF liečbu, podobne aj varianty génov **IL18** a **JAK2** vedúce k zvýšenej expresii kódovaných proteínov.^(44,46) Všeobecne možno predpokladať, že pacienti s geneticky podmienenou silnou zápalovou odpoveďou poháňanou inými cytokínmi ako TNF- α (IL-1 β , IL-18 a i.) nebudú profitovať z anti-TNF liečby.⁽⁴⁴⁾

Gény apoptózy a autofágie

V súvislosti s klinickou odozvou na IFX sa potvrdila spojitosť s génmi pre FAS ligand (FASL) a kaspázu 9 (CASP9). FASL väzbou na transmembránový proteín podobne ako CASP9 vedú k aktivácii apoptotickej kaskády. Polymorfizmy pre **FASL** v pozícii -843 a **CASP9** v pozícii -93 sú asociované s priaznivou odpoveďou na liečbu IFX. Nositelia genotypu FASL-843 C/C a C/T vykazujú lepšiu odpoveď na liečbu IFX v 4. týždni v porovnaní s genotypom T/T. Hlavatý a kol. uvádzajú, že súbežná liečba IFX s azatioprínom alebo merkaptopurínom má potenciál tlmieť efekt nepriaznivých genotypov.⁽⁴⁷⁾

Tento efekt možno pozorovať v prvých 6–12 mesiacoch konkomitantnej liečby. Následne je, za priaznivých okolností, možné zvážiť monoterapiu biologikom.⁽⁴⁾

Ako potenciálny marker liečebnej odozvy na ADA vystupuje gén náchylnosti na CD – s autofágiou súvisiaci gén **ATG16L1** (autophagy-related 16-like 1), zodpovedný za spracovanie intracelulárnych baktérií. Pacienti s genotypom ATG16L1 TT rs10210302 odpovedajú na liečbu ADA lepšie v porovnaní s genotypom CC.⁽⁴⁸⁾ U detských pacientov sa zároveň potvrdila asociácia alely T v rs2241880 so slabou odpoveďou na ADA aj IFX.⁽⁴⁹⁾

Gén ZNF133

Početné výskumné iniciatívy si dali za úlohu zlepšiť možnosť predpovedať terapeutickú odpoveď na anti-TNF- α , a to napríklad kombináciou výsledkov genetických analýz a klinických charakteristík. Kórejsko-nemecký tím identifikoval polymorfizmus rs2228273 v **ZNF133** (proteín zinkového prsta), súbežnú liečbu tiopurinmi a telesnú hmotnosť menej ako 50 kg ako markery primárneho non-respondérstva na IFX.⁽⁵⁰⁾ Biologická úloha ZNF133 zostáva do veľkej miery neobjasnená. Známý je jeho efekt na potlačenie transkripcie **S100A4** väzbou na transkripčný korepresor. Vysoké hladiny **S100A4**, člena rodiny kalcium-viažucich proteínov **S100**, boli zaznamenané u pacientov s reumatoidnou artritídou a slabou klinickou odpoveďou na IFX spôsobenou tvorbou protilátok proti biologiku.⁽⁵¹⁾

MONOKLONÁLNE PROTILÁTKY PROTI INTERLEUKÍNOM, INTEGRÍNOM A MALÉ MOLEKULY

V súvislosti s odpoveďou na liečbu ustekinumabom (UST) bola doposiaľ publikovaná len jedna štúdia zaoberajúca sa úlohou jednonukleotidových polymorfizmov génu **PTPN2** (protein tyrosine phosphatase non-receptor type 2), rs2542151 a rs7234029, u ktorých existuje preukázateľná súvislosť s chronickými zápalovými ochoreniami. UST je humánna monoklonálna protilátka proti IL12 a IL23, využívaná v liečbe stredne ťažkej a ťažkej CD a od roku 2019 aj UC dospelých. Vzhľadom k nedostupnosti relevantných dát pre pediatrickú populáciu, predstavuje rezervné liečivo pre refraktérne ochorenia a pre prípad sekundárnej straty odpovede na anti-TNF. Mechanizmus účinku UST spočíva vo väzbe na spoločnú podjednotku IL12 a IL23, čím dochádza k poklesu aktivity Th1 a Th17 lymfocytov a potlačeniu tvorby cytokínov.⁽⁵²⁾ Retrospektívna štúdia zahŕňajúca 379 pacientov so stredne ťažkou a ťažkou CD potvrdila asociáciu rs7234029 s neodpovedaním na liečbu UST.⁽⁵³⁾ Využitie polymorfizmu ako potenciálneho biomarkera nedostatočnej odpovede na UST vyžaduje ďalšie skúmanie.

Aktuálne nie sú dostupné štúdie zaoberajúce sa farmakogenetickými markermi súvisiacimi s odpoveďou na liečbu vedolizumabom, humanizovanou monoklonálnou protilátkou proti integrínu α 4 β 7. Podobne je to aj u relatívne novej skupiny liečiv, akými sú tzv. malé molekuly (inhibítory

Janusovej kinázy, modulátory sfingozín-1-fosfátového receptora, inhibitory fosfodiesterázy 4 apod.).

ZÁVER

IBD v detskom veku sú vysoko heterogénnou skupinou ochorení z hľadiska fenotypu, prognózy a odpovede na liečbu. Potenciál predpovedať priebeh ochorenia spoločne s optimalizáciou liečby na základe klinickej odpovede dáva základ pre personalizovanejší prístup k pacientovi. **Pod personalizovaným prístupom v aktuálnej pediatrickej praxi rozumieme zhodnotenie aktivity a fenotypu ochorenia, spoločne s rizikovými faktormi pre nepriaznivý vývoj ochorenia a komplikácie (vrátane genotypizácie TPMT), a následné rozhodnutie o liečbe individuálne pre daného pacienta.**⁽⁵⁴⁾

Za účelom stratifikácie rizikových pacientov s IBD sa objavujú snahy o včasnú prediktívnu modelovanie, pričom

kombinované genetické a klinické modely vykazujú superiornu prediktívnu silu v porovnaní s modelmi opierajúcimi sa výlučne o genetické alebo klinické premenné.⁽⁵⁵⁾ Výzvou do budúcnosti zostáva zavedenie paušálneho farmakogenetického testovania pred začatím liečby IBD. Zaoberali sa ním napríklad nemeckí vedci, ktorí vytvorili tzv. farmakogenetický pas, zahŕňajúci genetické varianty TPMT, NUDT15, HLA-DQA*2:01-HLA-DRB*07:01 a HLA-DQA*05. V štúdií bol efektívny v predpovedaní 36% nežiadúcich reakcií spojených s tiopurínmi a anti-TNF- α v 150 prípadoch.⁽⁵⁶⁾ Podobný nástroj farmakogenetického testovania má potenciál zvýšiť benefit liečby a minimalizovať nežiaduce účinky voľbou alternatívnej liečebnej stratégie. Prínosom môže byť aj redukcia nákladov spojená s liečbou IBD, znížením nákladov na samotné liečivá a hospitalizáciu. Limitáciou farmakogenetických štúdií zostávajú nekonzistentné výsledky ako aj relatívne malé vyšetrované kohorty. Na získanie relevantných dát je nevyhnutná realizácia väčších celoštátnych a medzinárodných štúdií. |

LITERATÚRA

- Kuenzig ME, Fung SG, Marderfeld L, et al. Twenty-first century trends in the global epidemiology of pediatric-onset inflammatory bowel disease: systematic review. *Gastroenterology* 2022; 162: 1147–1159.
- Peyerin-Biroulet L, Ferrante M, Magro F, et al. Results from the 2nd scientific workshop of the ECCO. I: Impact of mucosal healing on the course of the inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 477–83.
- Pariente B, Hu S, et al. Treatments for Crohn's disease-associated bowel damage: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 847–856.
- Van Rheenen PF, Aloï M, Assa A, et al. The medical management of paediatric Crohn's disease: an ECCO-ESPGHAN guideline update. *J Crohns Colitis* 2020. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa161
- Peyrin-Biroulet L, Panés J, Sandborn WJ, et al. Defining disease severity in inflammatory bowel diseases: current and future directions. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14(3): 348–354.
- Ruemmele FM, Veres G, Kolho K, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2014; 8(10): 1179–1207.
- Chang J, Cheon JH. Pharmacogenetics-based personalized treatment in patients with inflammatory bowel disease. A review. *Precision and future medicine* 2021; 5(4): 151–163.
- Turner D, Levine A, et al. Management of paediatric ulcerative colitis, part 1: ambulatory care—an evidence-based guideline from European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *JPGN* 2018; 67: 257–291.
- Hausmann M, Paul G, et al. NAT1 genotypes do not predict response to mesalazine in patients with ulcerative colitis. *Z Gastroenterol* 2008; 46: 259–65.
- Ricart E, Taylor WR, et al. N-acetyltransferase 1 and 2 genotypes do not predict response or toxicity to treatment with mesalazine and sulfasalazine in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1763–8.
- Wang Y, Parker C, Faegan B, et al. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4(4): 567–589.
- Bressler B, Marshall J, Bernstein Ch, et al. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. *Gastroenterology* 2015; 148 (5): 1035–58.
- Heap GA, So K, Edney N, et al. Clinical features and HLA association of 5-aminosalicylate (5-ASA)-induced nephrotoxicity in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2016; 10(2): 149–158.
- Suzuki K, Kakuta Y, Naito T, et al. Genetic background of mesalazine-induced fever and diarrhea in Japanese patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2022; 28(1): 21–31.
- Hayes MP, Roman DL. Regulator of G protein signaling 17 as a negative modulator of GPCR signaling in multiple human cancers. *AAPS J* 2016; 18: 550–9.
- Chande N, Patton P, Tsoulis D, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015. CD000067
- Chaparro M, Ordás I, Cabré E, et al. Safety of thiopurine therapy in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 3931 patients. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19(7): 1404–10.
- Chang J, Cheon J. Thiopurine therapy in patients with inflammatory bowel disease: a focus on metabolism and pharmacogenetics. *Dig Dis Sci* 2019; 64: 2395–403.
- Qiu Y, Mao R, Zhang S, et al. Safety profile of thiopurines in Crohn disease: analysis of 893 patient-years follow-up in a Southern China cohort. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1513.
- Coelho T, Andreoletti G, Ashton J, et al. Genes implicated in thiopurine-induced toxicity: Comparing TPMT enzyme activity with clinical phenotype and exome data in a paediatric IBD cohort. *Sci Rep* 2016; 34658.
- Timmer A, Patton P, Chande N, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016: CD000478.
- Paľuvová K, Škereňová M, Havlíčeková Z, et al. Farmakogenetika „nepriateľ“ tiopurínových liečiv – kazuistiky. *Z laboratória do klinickej praxe* 1 2018; 155–159.
- Ooi C, Banerjee I, Chuah S, et al. Best practices on immunomodulators and biologic agents for ulcerative colitis and Crohn's disease in Asia. *Intest Res* 2019; 17: 285–310.
- Effenberger M, Reider S, Waschina S, et al. Microbial butyrate synthesis indicates therapeutic efficacy of azathioprine in IBD patients. *J Crohns Colitis* 2021; 15(1): 88–98.
- Yang C, Singh P, Le M, et al. Systematic review: thalidomide and thalidomide analogues for treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 1079–1093.
- Matsuoka K. NUDT15 gene variants and thiopurine induced leukopenia in patients with inflammatory bowel disease. *Intest Res* 2020; 18: 275–81.
- Kim H, Cheon J, Jung E, et al. A coding variant in FTO confers susceptibility to thiopurine-induced leukopenia in East Asian patients with IBD. *Gut* 2017; 66: 1926–35.
- Van den Bosch B, Coenen M. Pharmacogenetics of inflammatory bowel disease. *Future medicine* 2020; 10: 2020–2095.
- Wilson A, Jansen L, Rose R, et al. HLA-DQA1-HLA-DRB1 polymorphism is a major predictor of azathioprine-induced pancreatitis in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47: 615–20.
- Bangma A, Voskuil M, Venema W, et al. Predicted efficacy of a pharmacogenetic passport for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51 (11): 1105–1115.

31. **Debashish M, Shefali K, Aman S, et al.** Alopecia as the first manifestation of azathioprine myelosuppression in a genetically predisposed patient. *Indian journal of rheumatology* 2019; 14(1): 61–64.
32. **Gabryel M, Skrzypczak-Zielinska M, Kucharski M, et al.** The impact of genetic factors on response to glucocorticoids therapy in IBD. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51: 654–665.
33. **Fukuda T, Naganuma M, Kanai T.** Current new challenges in the management of ulcerative colitis. *Intest Res* 2019; 17: 36–44.
34. **Sood A, Singh A, Sudhakar R, et al.** Exclusive enteral nutrition for induction of remission in anti-tumor necrosis factor refractory adult Crohn's disease: the Indian experience. *Intest Res* 2020; 18: 184–91.
35. **Theodoraki E, Orfanoudaki E, Foteinogiannopoulou K, et al.** Is there a correlation between infliximab trough levels and the development of adverse events in patients with inflammatory bowel disease? *Intest Res* 2021; 19: 461–7.
36. **Singh A, Mahajan R, Kedia S, et al.** Use of thiopurines in inflammatory bowel disease: an update. *Intest Res* 2021; 33845546.
37. **Sazonovs A, Kennedy N, Moutsianas L, et al.** HLA-DQA1*05 carriage associated with development of anti-drug antibodies to infliximab and adalimumab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2020; 158: 189–199.
38. **Lauro R, Mannino F, Irrera N, et al.** Pharmacogenetics of biological agents used in inflammatory bowel disease: A systemic review. *Biomedicines* 2021; 9: 1748–1765.
39. **Netz U, Carter J, Eichenberger M, et al.** Genetic polymorphisms predict response to anti-tumor necrosis factor treatment in Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 4958–4967.
40. **Louis E, Vermeire S, Rutgeerts P, et al.** A positive response to infliximab in Crohn disease: Association with a higher systemic inflammation before treatment but not with -308 TNF gene polymorphism. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 818–824.
41. **Chen W, Xu H, Wang X, et al.** The tumor necrosis factor receptor superfamily member 1b polymorphisms predict response to anti-tnf therapy in patients with autoimmune disease: A meta-analysis. *Int Immunopharmacol* 2015; 28: 146–153.
42. **Wang Y, Parker C, Feagan B, et al.** Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4(4): 567–589.
43. **Mascheretti S, Hampe J, Croucher J, et al.** Response to infliximab treatment in Crohn's disease is not associated with mutations in the CARD15 (NOD2) gene: An analysis in 534 patients from two multicenter, prospective GCP-level trials. *Pharmacogenetics* 2002; 12: 509–515.
44. **Bank S, Julsgaard M, Abed O, et al.** Polymorphisms in the NFkB, TNF-alpha, IL-1beta, and IL-18 pathways are associated with response to anti-TNF therapy in Danish patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 49: 890–903.
45. **Prieto-Pérez R, Almoguera B, Cabaleiro T, et al.** Association between genetic polymorphisms and response to anti-TNFs in patients with inflammatory bowel disease. *Int J Mol Sci* 2016; 17: 225.
46. **Fujino S, Bamba S, Ogawa A, et al.** Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut* 2013; 52: 65–70.
47. **Hlavatý T, Pierik M, Henckaerts L, et al.** Polymorphisms in apoptosis genes predict response to infliximab therapy in luminal and fistulizing Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 22: 613–626.
48. **Yamamoto-Furusho JK.** Pharmacogenetics in inflammatory bowel disease: understanding treatment response and personalizing therapeutic strategies. *Pharmacogenomics and Pers Med* 2017; 10: 197–204.
49. **Dubinsky M, Mei L, Friedman M, et al.** Genome wide association (GWA) predictors of anti-TNF alpha therapeutic responsiveness in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1357–1366.
50. **Jung E, Choi K, et al.** ZNF133 is associated with infliximab responsiveness in patients with inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 1727–35.
51. **Erlandsson MC, Forslind K, et al.** Metastatin S100A4 is increased in proportion to radiographic damage in patients with RA. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 932–40.
52. **Sandborn W, Feagan BG, et al.** Safety of ustekinumab in inflammatory bowel disease: pooled safety analysis of results from phase 2/3 studies. *Inflamm Bowel Dis* 2021; 27 (7): 95–1007.
53. **Hoffmann P, Lamerz D, et al.** Gene polymorphisms of NOD2, IL23R, PTPN2 and ATG16L1 in patients with Crohn's disease: on the way to personalized medicine? *Genes (Basel)* 2021; 12(6): 866.
54. **Lukáš M, et al.** Idiopatické střevní záněty, nové trendy a mezioborové souvislosti, Grada 2020.
55. **Jung E, Choi K, Kim S, et al.** ZNF133 is associated with infliximab responsiveness in patients with inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 1727–35.
56. **Bangma A, Voskuil M, Venema W, et al.** Predicted efficacy of a pharmacogenetic passport for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51 (11): 1105–1115.