

Spersonalizowane leczenie astmy u dzieci: rola genotypu Arg16

Dr n. med.
**Aleksandra
Szczepankiewicz**

Pracownia Badań Komórkowych
i Molekularnych Kliniki
Pneumonologii, Alergologii
Dziecięcej i Immunologii
Klinicznej UM w Poznaniu

Kierownik Pracowni: Dr n. med.
Aleksandra Szczepankiewicz

Kierownik Kliniki:
Prof. dr hab. n. med. Anna
Bręborowicz

G E N E T Y K A – N O W O Ś C I

Personalized asthma treatment in children: an importance of Arg16 genotype

S U M M A R Y

W przewlekłym leczeniu astmy u dzieci w celu kontroli objawów stosuje się leki przeciwzapalne z grupy glikokortykosteroidów. Jeżeli terapia nie daje zadowalających efektów i nie jest wystarczająca do uzyskania kontroli astmy, do przewlekłej terapii dodaje się wziewne długodziałające β 2-mimetyki (LABA) takie jak salmeterol albo leki antyleukotrienowe takie jak montelukast jako alternatywę zwiększenia dawki glikokortykosteroidów wziewnych. Jednak u wielu dzieci przyjmujących w terapii skojarzonej wziewne glikokortykosteroidy i β 2-mimetyki (LABA) nie uzyskuje się wystarczającej kontroli astmy, a przyczyną tych różnic może być polimorfizm genetyczny receptora 2-adrenergicznego. Szczególnie interesującym pod tym względem jest polimorfizm Arg16Gly, którego oznaczenie u dziecka chorującego na astmę może stanowić wskazówkę co do dalszego leczenia i dobór właściwej grupy leków dodatkowych, przyczyniając się do poprawy kontroli objawów choroby.

Szczepankiewicz A.: Spersonalizowane leczenie astmy u dzieci: rola genotypu Arg16. *Alergia*, 2013, 1: 24-25



W przewlekłym leczeniu astmy w celu kontroli objawów choroby stosuje się leki przeciwzapalne z grupy glikokortykosteroidów. Miarą kontroli astmy jest m.in. częstość objawów codziennych, napady astmy, potrzeba stosowania leków doraźnych z grupy β 2-mimetyków szybko działających (SABA) oraz jakość życia. Jeżeli terapia nie daje zadowalających efektów i nie jest wystarczająca do uzyskania kontroli astmy, do przewlekłej terapii dodaje się wziewne długodziałające β 2-mimetyki (LABA) takie jak salmeterol albo leki antyleukotrienowe takie jak montelukast jako alternatywę zwiększenia dawki glikokortykosteroidów wziewnych. Jednak w praktyce klinicznej regularne stosowanie salmeterolu często nie przynosi spodziewanych korzyści, a nawet wiąże się z pogorszeniem kontroli astmy u niektórych dzieci. Przyczyny różnic w efektywności terapii

upatruje się m.in. w zmienności genetycznej receptora β 2-adrenergicznego, wiążącego specyficznie leki z grupy β 2-mimetyków, będących głównymi lekami bronchodilatacyjnymi (rozkurczowe) stosowanymi w leczeniu astmy.

Badania receptora β 2-adrenergicznego

Badaniom receptora β 2-adrenergicznego poświęcono wiele uwagi w piśmiennictwie naukowym. Oddziaływanie cząsteczek leku z receptorami zlokalizowanymi na powierzchni komórek mięśni gładkich dróg oddechowych aktywuje cyklazę adenylanową poprzez mechanizm związany z przekaźnikowymi białkami G, co prowadzi do wzrostu stężenia wewnątrzkomórkowego cAMP i rozkurczu mięśni gładkich dróg oddechowych w następstwie obniżenia wewnątrzkomórkowego poziomu jonów Ca^{2+} [1].

Wykazano, że długotrwała ekspozycja na leki z grupy β 2-mimetyków prowadzi do odwrócenia receptora i wytworzenia tolerancji, a efektywność stosowanych przewlekłe długo- i krótkodziałających β 2-mimetyków zależy od genetycznej różnorodności receptora [2].

Gen ADRB2 jest wysoce polimorficzny, w jego strukturze zidentyfikowano 49 polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (tzw. SNP), które były przedmiotem licznych badań farmakogenetycznych. Większość z nich skupiała się na analizie polimorfizmów potencjalnie funkcjonalnych, związanych ze zmianą aminokwasową, m.in. Arg16Gly, Gln27Glu, Val34Met and Thr164Ile, z których dwa pierwsze są wariantami często występującymi, natomiast dwa ostatnie są bardzo rzadkie w populacji (częstość <0.05%) [3]. Substytucja Arg/Gly w pozycji 16 genu receptora była najczęściej analizowanym polimorfizmem w związku z różną odpowiedzią na β 2-mimetyków.

Różnice w działaniu receptora potwierdzają badania kliniczne, w których obserwuje się, że u wielu dzieci przyjmujących w terapii skojarzonej wziewne glikokortykosteroidy i β 2-mimetyku długodziałającego nie uzyskuje się wystarczającej kontroli astmy [4, 5]. W badaniach kohortowych u dzieci chorujących na astmę (n=1182) zaobserwowano, że u połowy z nich regularne stosowanie salmeterolu nie zapobiegało zaostrzeniom choroby w okresie półrocznej obserwacji, a u 18% wymagało stosowania salbutamolu przynajmniej raz dziennie [4, 5]. Ponadto, ryzyko wystąpienia zaostrzeń zwiększało się ponad 1,5-krotnie proporcjonalnie do liczby kopii allelu z Arg w kodonie 16 genu receptora β 2-adrenergicznego (ADRB2) u dzieci stosujących przewlekłe salmeterol razem z wziewnymi glikokortykosteroidami. Ograniczeniem tego badania było jednak stosowanie β 2-mimetyków szybko działających jako leków doraźnych, co utrudnia jednoznaczną interpretację i szkodliwy wpływ tych leków na pacjentów z genotypem homozygotycznym Arg16.

Badanie Lipworth'a

W badaniach in vitro wykazano, że wariant genu receptora β 2-adrenergicznego zawierający Arg w pozycji 16 wiąże się z większym ryzykiem odwrócenia receptora w drogach oddechowych pod wpływem przewlekłej ekspozycji na salmeterol, która prowadzi do jego oddysocjowania od ligandu [2].

Te obserwacje były podstawą hipotezy badawczej Lipworth'a i wsp. [6], zakładającej, że u dzieci posiadających dwie kopie allelu z Arg (ok. 15% populacji) w genie ADRB2 poprawa kontroli objawów astmy będzie lepsza przy zastosowaniu montelukastu zamiast salmeterolu jako dodatkowego leku obok wziewnych glikokortykosteroidów.

W badaniu przeprowadzonym przez Lipworth'a i wsp. uczestniczyły dzieci chorujące na astmę posiadające 2 allele Arg w pozycji 16 genu ADRB2 i wybrane w oparciu o bazę danych BREATHE. U wszystkich uczestników badania w ciągu roku poprzedzającego włączenie do badania obserwowano z powodu astmy przynajmniej jeden z następujących objawów: absencja w szkole, konieczność stosowania glikokortykosteroidów doustnych, pozaplanowe wizyty u lekarza lub hospitalizacje. Przy pierwszej wizycie u pacjentów przeprowadzono wywiad kliniczny, wykonano badanie spirometryczne oraz pomiar tlenu azotu w powietrzu wydychanym, a następnie pacjentów podzielono (randomizacja) na dwie grupy: jedna obok wziewnego propionianu flutykazonu z użyciem inhalatora proszkowego (dysku) przyjmowała doustnie montelukast, druga grupa, oprócz stosowania tej samej dawki propionianu flutykazonu, była leczona salmeterolem z użyciem inhalatora proszkowego (dysku) i placebo zamiast montelukastu. Wizyty kontrolne do monitorowania przebiegu leczenia zaplanowano co 3 miesiące, a pacjenci prowadzili dzienniczek zużycia leków doraźnych oraz leków kontrolujących astmę i występowanie zaostrzeń.

Wyjściowo, pacjenci z obu grup nie różnili się istotnie pod względem wyników spirometrii, zapotrzebowania na salbutamol, absencją w szkole, objawy astmy i jakość życia. Obie grupy przyjmowały te same dawki steroidów wziewnych. W grupie dzieci leczonych montelukastem zaobserwowano znacząco mniejszą liczbę dni absencji w szkole oraz mniejszą liczbę zaostrzeń w porównaniu z grupą przyjmującą salmeterol w ciągu 12-miesięcznej obserwacji. W grupie leczonej montelukastem było również istotnie mniejsze zapotrzebowanie na salbutamol w porównaniu z grupą stosującą salmeterol. W tej ostatniej grupie zużycie salbutamolu nie uległo zmniejszeniu i utrzymywało się na stałym poziomie w okresie 12-miesięcznej obserwacji (początkowo 32%, po 3 miesiącach 38%, po 6 miesiącach 32%, po 9 miesiącach 38%, po 12 miesiącach 35%), podczas gdy w grupie leczonej montelukastem zapotrzebowanie na szybko działającego 2-agonistę znacząco się zmniejszyło w okresie rocznej obserwacji (wyjściowo 36%, po 3 miesiącach 18%, po 6 miesiącach 14%, po 9 miesiącach 11%, po 12 miesiącach 18%). Po rocznej obserwacji u dzieci otrzymujących montelukast zmniejszyły się o połowę średnie wartości tlenu azotu w powietrzu wydychanym (wyjściowo 29,3, po roku 15,3 ppb), natomiast u dzieci leczonych salmeterolem nie zaobserwowano obniżenia się tych wartości (wyjściowo 29,2, po roku 32,6). W grupie leczonej montelukastem zaobserwowano również poprawę objawów porannych i wieczornych jeśli chodzi o kaszel, duszność i świsty oraz poprawę jakości życia w porównaniu z grupą leczoną salmeterolem. W żadnej z grup nie obserwowano poważnych skutków ubocznych.

W podsumowaniu tego badania wykazano, że u dzieci homozygotycznych pod względem Arg w pozycji 16 genu receptora β 2-adrenergicznego zdecydowanie korzystniejsze jest przewlekłe stosowanie montelukastu jako dodatkowego leku kontrolującego astmę.

Badanie LARGE

Podobne wyniki uzyskano w randomizowanym prospektywnym badaniu LARGE w grupie dorosłych o genotypie homozygotycznym dla Arg16 chorujących na astmę, u których dodanie salmeterolu do wziewnego glikokortykosteroidu nie prowadziło do poprawy objawów choroby w porównaniu do pacjentów homozygotycznych pod względem Gly16 [7]. Podobne wyniki uzyskano również w retrospektywnej metaanalizie, w której wykazano, że pacjenci o genotypie Arg/Arg w pozycji 16 genu receptora β 2-adrenergicznego charakteryzowali się, w porównaniu z pacjentami o genotypie Gly/Gly dużo gorszą kontrolą astmy przy stosowaniu długodziałających β 2-mimetyków jako dodatkowych leków kontrolujących objawy choroby [8]. Jednakże wpływ genotypu Arg16Gly na odpowiedź terapeutyczną u pacjentów z astmą przewlekłą przyjmujących wziewne glikokortykosteroidy w połączeniu z LABA nie został potwierdzony w dwóch dużych randomizowanych badaniach (n=2250 osób oraz n=405) opublikowanych przez

Bleecker i wsp. [9], w których liczba zaostrzeń, wartości FEV1, PEF i zapotrzebowanie na salbutamol nie różniły się istotnie między pacjentami o różnych genotypach Arg16Gly.

Znaczenie genotypu Arg16Gly

Wyniki powyższych badań wskazują, że oznaczenie genotypu Arg16Gly w genie receptora ADRB2 u dziecka chorującego na astmę może stanowić wskazówkę co do dalszego leczenia, a dobór właściwej grupy leków dodatkowych może być kluczowy w kontroli objawów choroby, co znacząco poprawi jakość życia chorego oraz pozwoli zredukować zapotrzebowanie na leki doraźne (salbutamol), zmniejszyć ciężkość zaostrzeń i absencję w szkole z powodu astmy.

Najnowsza praca Lipworth'a i wsp. [6] potwierdza, że prosty test genetyczny może być pomocny w spersonalizowaniu terapii i jej dostosowaniu do genotypu pacjenta. Jednakże z uwagi na ograniczoną liczebność grupy badanej (62 dzieci) bardzo ważne jest potwierdzenie uzyskanych wyników w większej populacji oraz uwzględnienie dzieci z alternatywnymi genotypami w pozycji 16 genu receptora. Ponadto, należy mieć na uwadze, że na ekspresję i odrażliwienie receptora wpływają raczej haplotypy niż pojedyncze polimorfizmy genu ADRB2 [10], co znacznie utrudnia interpretację wyników farmakogenetycznych badań klinicznych. □

Piśmiennictwo dostępne w redakcji.

Pracę nadesłano 2013.03.15
Zaakceptowano do druku 2013.03.18

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)