

THE INFLUENCE OF SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS ON
THE THERAPEUTIC EFFECT OF ANTIRETROVIRAL DRUGSUTICAJ POJEDINAČNIH NUKLEOTIDNIH POLIMORFIZAMA NA
TERAPIJSKU EFIKASNOST ANTIRETROVIRUSNIH LEKOVABožana Obradović¹, Ivana Milošević^{2,3}, Gordana Dragović Lukić¹¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju, Beograd, Srbija² Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija³ Univerzitetski klinički centar Srbije, Klinika za infektivne i tropske bolesti "Dr Kosta Todorović", Beograd, Srbija

Correspondence: bozana.dimitrijevic@med.bg.ac.rs

Abstract

Background: The availability of combined antiretroviral therapy (cART) has significantly improved the prognosis of HIV infection. To control the infection, patients chronically take different groups of antiretroviral drugs, which can lead to numerous unwanted and toxic effects, as well as potential interactions with other co-administered medications and food. Most available antiretroviral drugs are metabolized by cytochrome P450 enzymes and excreted through various transport proteins, which can undergo multiple genetic changes. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) have been research subjects in various fields, including HIV infection. Variations in the genetic makeup of metabolic enzymes and transporters are particularly noteworthy.

Objective: This research aimed to provide a review and analysis of the most common gene polymorphisms encoding metabolic enzymes and transporters that are essential for the pharmacokinetics of antiretroviral drugs.

Methodology: A literature review was conducted by searching the PubMed and Medline databases from 1998 to 2022. The search was performed using appropriate keywords such as "cytochrome", "antiretroviral", "genotype", "polymorphism", "pharmacogenetic", "pharmacogenomic", "pharmacokinetic", "variant", and "single nucleotide polymorphism" in combination with "human immunodeficiency virus" and "acquired immunodeficiency syndrome". The identified literature was then reviewed and analyzed.

Results: The clinically most relevant polymorphisms affecting the therapeutic efficacy of antiretroviral drugs include *HLA-B5701*, *CYP2B6* polymorphisms correlated with high plasma concentrations of efavirenz, and *UGT1A1**6 and *28 responsible for individual variations in the pharmacokinetics of dolutegravir.

Conclusion: Genetic variations, including variations in individual nucleotides, as well as other factors such as gender, coexisting medical conditions, and patient-related factors, play a significant role in therapeutic response. Understanding these factors is of crucial importance for personalized approaches to the treatment of HIV infection and the optimization of therapeutic outcomes.

Keywords:

HIV,
single nucleotide
polymorphisms,
metabolic enzymes,
metabolic transporters,
antiretroviral drugs

Sažetak

Uvod: Dostupnost kombinovane antiretrovirusne terapije (cART) značajno je promenila prognozu infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV). Kako bi se kontrolisala infekcija, pacijenti hronično uzimaju različite grupe antiretrovirusnih lekova, što dovodi do povećane incidencije neželjenih dejstva lekova, kao i potencijalnih interakcija sa drugim primenjenim terapijskim tretmanima. Većina dostupnih antiretrovirusnih lekova se metaboliše preko enzima citohroma P450, a izlučuje putem različitih transportnih proteina, koji mogu pokazivati brojne genetske promene. Pojedinačni nukleotidni polimorfizmi su predmet istraživanja u mnogim oblastima, uključujući i HIV infekciju. Od posebnog su značaja polimorfizmi gena koji kodiraju metaboličke enzime i transportere.

Cilj: Ciljevi ovog istraživanja bili su pregled i analiza najčešćih polimorfizama gena koji kodiraju metaboličke enzime i transportere bitne za farmakokinetiku antiretrovirusnih lekova.

Metod rada: Pretraživanjem *PubMed* i *Medline* baza podataka, za period od 1998. do 2022. godine, uz adekvatne ključne reči poput „*cytochrome*“, „*antiretroviral*“, „*genotype*“, „*polymorphism*“, „*pharmacogenetic*“, „*pharmacogenomic*“, „*pharmacokinetic*“, „*variant*“, „*single nucleotide polymorphism(s)*“, u kombinaciji sa „*human immunodeficiency virus*“ i „*acquired immunodeficiency syndrome*“ urađeni su pregled i analiza literature.

Rezultat analize: Klinički najvažniji polimorfizmi koji utiču na terapijsku efikasnost antiretrovirusnih lekova su humani leukocitni antigen B (*HLA-B*) *5701, polimorfizmi *CYP2B6*, koji su povezani sa visokom koncentracijom efavirenza u plazmi i *UGT1A1**6 i *28, koji su odgovorni za individualne varijacije u farmakokinetici dolutegravira.

Zaključak: Pojedinačni nukleotidni polimorfizmi, zajedno sa drugim faktorima, kao što su pol, komorbiditeti, starost pacijenta i istovremene infekcije, mogu značajno da utiču na terapijski odgovor. Razumevanje ovih faktora od ključne je važnosti za personalizovan pristup lečenju HIV infekcije i optimizaciju terapijskih rezultata.

Ključne reči:

HIV,
pojedinačni nukleotidni polimorfizmi,
metabolički enzimi,
metabolički transporteri,
antiretrovirusni lekovi

Uvod

Infekcija virusom humane imunodeficijencije

Infekcija izazvana virusom humane imunodeficijencije (HIV) dovodi do iscrpljivanja imunog sistema domaćina i završava se razvijanjem sindroma stečene imunodeficijencije (engl. *Acquired Immunodeficiency Syndrome - AIDS*), koji predstavlja terminalnu fazu ove infekcije. Preko 38 miliona ljudi širom sveta živi sa HIV-om, a tokom 2021. godine zabeleženo je 1,5 miliona novoinficiranih (1). Procenjuje se da je poslednjih godina preko 650.000 ljudi umrlo od posledica AIDS-a, što je znatno manje u odnosu na prethodni period i posledica je toga da sve veći broj ljudi ima pristup različitim terapijskim opcijama. Karakteristika HIV virusa je prevođenje virusne RNK u DNK, koje se odvija mehanizmom reverzne transkripcije pod dejstvom enzima reverzne transkriptaze (RT). Virus HIV-a primarno ulazi u CD4+ T-limfocite. Ovaj ulazak se odigrava koristeći gp120 glikoprotein, koji se vezuje za CD4+ T-ćelijski receptor. Istovremeno dolazi do aktiviranja glikoproteina gp41, koji omogućava spajanje virusne i ćelije domaćina. Do razvijanja pune kliničke slike AIDS-a može proći nekoliko meseci ili nekoliko godina, što je određeno očuvanošću imuniteta i različitim osobinama samog virusa.

U lečenju HIV infekcije koristi se terapijski pristup koji podrazumeva primenu tri leka iz grupe antiretrovirusnih lekova sa različitim mehanizmima dejstva. Ovaj vid terapije poznat je i kao kombinovana antiretrovirusna terapija (engl. *Combined Antiretroviral Therapy - cART*) (2).

Metabolisanje lekova

Metabolizam lekova se odnosi na biohemijske procese kojima organizam menja i transformiše lekove kako bi omogućio njihovo lakše izlučivanje iz organizma. Ovaj proces uključuje niz enzimskih reakcija koje se najčešće odvijaju u jetri, kao i niz različitih transportnih proteina koji imaju ulogu u metabolisanju lekova i u njihovoj eliminaciji. Metabolizam lekova je od suštinske važnosti za određivanje efikasnosti, toksičnosti i trajanja terapijskog dejstva lekova, kao i za razumevanje interakcija lekova i individualne varijabilnosti u odgovoru na primenjenu terapiju. Najvažnije posledice različitog odgovora bolesnika na propisanu terapiju su pojave kao što su terapijski neuspeli i pojava ozbiljnih neželjenih efekata lekova kod pojedinaca ili određene populacije bolesnika. Neki od faktora koji utiču na promenjenu aktivnost metaboličkih enzima i transportera, a samim tim na varijabilnost u odgovoru na terapiju mogu biti međusobne interakcije lekova, godine bolesnika, funkcija jetre i bubrega ili drugi komorbiditeti. Među važne genetske faktore koji mogu uticati na efikasnost antivirusne terapije svakako spadaju polimorfizmi metaboličkih enzima. Kako se antiretrovirusni lekovi metabolišu putem enzima iz porodice citohroma P450 (*CYP P450*) i UDP-glukuronozil transferaze, promene u aktivnosti ovih enzima dovešće do promenjene efikasnosti primenjenih lekova ili pojave neželjenih efekata. Pojedinačni nukleotidni polimorfizmi (PNP) poseban značaj imaju u lečenju hroničnih infekcija izazvanih virusima sa visokim mutagenim potencijalom.

Pojedinačni nukleotidni polimorfizmi

Postoje tri osnovna tipa genetskih polimorfizama: pojedinačni nukleotidni polimorfizam (engl. *Single Nucleotide Polymorphism* - SNP), polimorfizam broja uzastopnih ponovaka (engl. *Various Number of Tandem Repeats* - VNTR) i deleciono/insercioni polimorfizmi. Od svih navedenih, najčešći polimorfizam je pojedinačni nukleotidni polimorfizam (3). Pojedinačni nukleotidni polimorfizmi predstavljaju varijacije pojedinačnih nukleotida (A, T, C, G) na specifičnom lokusu ili među parovima homologih hromozoma među jedinkama iste vrste (3,4). Kako se antiretrovirusni lekovi metabolišu putem enzima iz porodice CYP P450, UDP-glukuronozil transferaze, a eliminišu iz organizma putem različitih metaboličkih transportera, promene u aktivnosti ovih enzima i transportera dovešće do promenjene efikasnosti antiretrovirusnih lekova ili pojave neželjenih efekata. Polimorfizam gena koji kodiraju CYP enzime definiše četiri fenotipa u odnosu na brzinu i obim metabolisanja (5). Ekstenzivni metabolizer (engl. *Extensive metabolizer* - EM) tipično se javlja kod većine ispitanika. Drugi fenotipski oblik je spori metabolizer (engl. *Poor Metabolizer* - PM), dok su ostali oblici brzi metabolizer (engl. *Ultraextensive Metabolizer* - UEM), i intermedijarni metabolizer (engl. *intermediate metabolizer* - IM).

Ciljevi rada

Cilj ovog rada je pregled učestalosti i raznovrsnosti klinički najznačajnijih polimorfizama gena koji kodiraju enzime i transportere uključene u metabolizam antiretrovirusnih lekova. Bez obzira na to što postoji veliki broj publikacija u kojima se razmatraju efekti HIV infekcije na pojavu polimorfizama kod osoba obolelih od HIV-a i AIDS-a, nije moguće pokriti sve aspekte uticaja genetskih promena na efikasnost i bezbednost antivirusne terapije. Stoga je fokus ovog istraživanja bio na onim antiretrovirusnim lekovima koji se koriste u Republici Srbiji, kao i na lekovima koji se nalaze u poslednjim preporukama, a za koje je poznato da su supstrati za odgovarajuće CYP enzime i transportere (npr. efavirenz, darunavir, lopinavir, dolutegravir). Uzimajući u obzir činjenicu da različiti odgovori na terapiju variraju od blagih neželjenih efekata do retkih fatalnih ishoda, poznavanje najčešćih PNP i posledično izmenjenog odgovora organizma na standardnu terapiju dobija na značaju u svetlu prilagođavanja terapije pojedinačnom pacijentu i izbegavanja neželjenih efekata.

Metod rada

Prikupljanje podataka za izradu ovog rada obavljeno je pretraživanjem *PubMed* i *Medline* baza podataka za period od 1998. do 2022. godine.

Za ključne reči na engleskom jeziku izabrane su: „*cytochrome*“, „*antiretroviral*“, „*genotype*“, „*polymorphism*“, „*pharmacogenetic*“, „*pharmacogenomic*“, „*pharmacokinetic*“, „*variant*“, „*single nucleotide polymorphism(s)*“, u

kombinaciji sa „*human immunodeficiency virus*“ i „*acquired immunodeficiency syndrome*“.

Definicije i sinonimi su iz UMLS® i *Metathesaurus*® baza podataka, koje sadrže milione biomedicinskih pojmova.

U rad su uključene samo one reference koje su objavljene na engleskom jeziku. Pretraga je obuhvatala svu relevantnu literaturu, aktuelnu za ovu oblast. Studije slučaja, apstrakti, studije koje nisu obuhvatale farmakokinetiku i/ili farmakodinamsku analizu bile su isključene iz istraživanja, kao i studije sa malim brojem ispitanika i radovi neadekvatnog kvaliteta (nejasna hipoteza, neadekvatna klinička ili statistička metodologija).

Rezultat analize

Klasifikacija antiretrovirusnih lekova

Trenutno je registrovano ukupno 29 lekova koji se, na osnovu mehanizma delovanja, klasifikuju u 6 grupa: nukleozidne/tidne inhibitore reverzne transkriptaze (NIRT), nenukleozidne/tidne inhibitore reverzne transkriptaze (NNIRT), proteazne inhibitore (PI), inhibitore integraze (INSTI), antagonist CCR5 receptora i inhibitore fuzije (IF). Otpočinjanje terapije cART preporučuje se za sve osobe sa serološki potvrđenom infekcijom, bez obzira na broj CD4+ T-ćelija, kako bi se smanjili morbiditet i mortalitet povezani sa HIV infekcijom, kao i da bi se sprečila transmisija virusa (2). Po preporukama Evropskog udruženja za HIV i AIDS (engl. *European AIDS Clinical Society* - EACS), terapija HIV infekcije se otpočinje kombinacijom koju čine 2 NIRT + 1 INSTI. Kao alternativna kombinacija, preporučuje se 2 NIRT + 1 NNIRT, a postoji i opcija propisivanja kombinacije lekova iz grupa NIRT + INSTI (*EACS Guidelines, v11.1 2022*).

U antiretrovirusne lekove spadaju sledeće grupe lekova:

1. NIRT: lamivudin (3TC), abakavir (ABC), emtricitabin (FTC) i tenofovir disoproksil fumarat/tenofovir alafenamid (TDF/TF);
2. NNIRT: nevirapin (NVP), etravirin (ETV), efavirenz (EFV), doravirin (DOR), rilpivirin (RPV);
3. proteazni inhibitori (PI): atazanavir (ATV), fosamprenavir (FOS), sakvinavir (SQV), ritonavir (RTV), indinavir (IDV), lopinavir (LPV), i darunavir (DRV);
4. inhibitori fuzije: enfuvirtid (T20), fostemsavir (FTR);
5. antagonist CCR5 receptora: maravirok (MVC);
6. inhibitori integraze (INSTI): dolutegravir (DTG), elvitegravir (EVG), raltegravir (RAL), kabotegravir (CAB), biktogravir (BIC).

Klinički najvažniji polimorfizmi gena koji utiču na efikasnost antiretrovirusnih lekova prikazani su u **tabeli 1**.

Klinički značajni polimorfizmi koji utiču na efikasnost antiretrovirusnih lekova

Tabela 1. Klinički najvažniji PNP antiretrovirusnih lekova.

Gen ili protein	Lek	Alel	Efekat na terapiju
<i>CYP2C19</i>	etravirin	*2	8 – 38% smanjenje klirensa (23)
<i>CYP2B6</i>	efavirenz	gubitak funkcije	Neuropsihijatrijski neželjeni događaji (24)
<i>UGT1A1</i>	dolutegravir	*6, *28 i drugi aleli smanjene funkcije	Neuropsihijatrijski neželjeni događaji povezani sa smanjenim klirensom (25)
	atazanavir	*6 i *8	Hiperbilirubinemija povezana sa smanjenim klirensom (26)
	indinavir		
	raltegravir	*28	Smanjen klirens; nema potvrđene korelacije sa štetnim događajima (27)
<i>HLA-B</i>	abakavir	*5701	Reakcija preosetljivosti (28)
<i>OCT1</i>	lamivudin	<i>P283L</i> i <i>P341L</i>	Značajno smanjen klirens (28)
<i>OCT2</i>	lamivudin	<i>T199I</i> , <i>T201M</i> i <i>A270S</i>	

Nukleozidni/tidni inhibitori reverzne transkriptaze

Grupu NIRT čine lekovi koji su po svom hemijskom sastavu sintetski analozi prirodnih deoksinukleotida. Svi NRTI moraju biti fosforilisani (kinazama u ćelijama domaćinima) da bi postali farmakološki aktivni metaboliti. O ovim kinazama se, u farmakogenomičkom smislu, međutim, mnogo manje zna nego o CYP ili UDP enzimima. Tri leka iz ove grupe, abakavir, tenofovir i lamivudin, pokazuju klinički značajne farmakogenetske varijabilnosti.

Farmakogenetika abakavira je dobro poznata i u potpunosti povezana sa humanim leukocitnim antigenom B (*HLA-B*) i njegovim alelom *57:01. Poznato je da približno 5 - 8% pacijenata razvije reakciju preosetljivosti u toku prvih šest nedelja lečenja ovim lekom. Definitivnu povezanost između preosetljivosti na abakavir i *HLA-B*57:01* alela potvrdila je 2008. godine PREDICT-1 studija, prospektivna, dvostruko slepa, randomizovana studija koja je obuhvatila 1956 pacijenata iz 19 zemalja. Pacijenti su posmatrani šest nedelja i odvojeni u dve grupe: prvu grupu su činili pacijenti koji su podvrgnuti skriningu za *HLA-B*57:01* alel i eliminisani ako je potvrđeno da su nosioci tog alela. Drugu grupu su činili pacijenti koji su bez određivanja *HLA* genotipa podvrgnuti standardnoj terapiji koja je obuhvatala abakavir bez ikakvog skrininga. Reakcija preosetljivosti na abakavir potvrđivana je kožnim promenama. Rezultati ove studije pokazali su da je u grupi koja je podvrgnuta skriningu za *HLA-B*57:01* alel učestalost reakcije preosetljivosti na abakavir bila ravna 0% (6). Nedugo zatim, Uprava za hranu i lekove (engl. *Food and Drug Administration* - FDA), Evropska medicinska agencija (engl. *European Medical Agency* - EMA) i Konzorcijum za implementaciju kliničke farmakogenetike (engl. *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* - CPIC) izdali su preporuke da je za sve pacijente neophodan skrining pre otpočinjanja terapije abakavirom, kao i da se osobama koje su nosioci *HLA-B*57:01* alela ne preporučuje upotreba ovog leka.

Uvođenje skrining testa na *HLA-B*57:01* alel jedan je od najboljih primera primene farmakogenetskog istraživanja u kliničku praksu. Uprkos tome, neophodna su dalja istraživanja da bi se precizno utvrdilo koji su svi geni uključeni u javljanje preosetljivosti na abakavir.

Kao i ostali lekovi iz grupe NIRT-a, tenofovir zah-teva intracelularnu fosforilaciju do difosfatnog oblika, koji predstavlja aktivnu formu leka. Enzimi koji katalizuju fosforilaciju su adenilatne kinaze (AK2 i AK4) i nukleotidne difosfat kinaze (NME1 i NME2). Tenofovir ne podleže metabolizmu preko CYP enzima, a glavni put izlučivanja je preko bubrega procesom glomerulske filtracije i tubularne sekrecije. Međutim, u ovom procesu izlučivanja učestvuju transportni proteini SLC22A6 (engl. *Solute Carrier 22A6* - SLC22A6) i SLC22A8 i ABCC4 (engl. *ATP-binding cassette 4* - ABCC4) (7, 8). Genetske varijante SLC22A6, SLC22A8 i ABCC4 igraju bitnu ulogu u bubrežnoj toksičnosti tenofovira. Iako važi za generalno bezbedan lek (9), nekoliko studija je pokazalo da dovodi do proksimalne tubulopatije u bubrežima (10-12). Homozigot *ABCC4* gena, C-alela na poziciji -24 povezan je sa oštećenjem bubrega (13). Ovaj polimorfizam se potencijalno može iskoristiti za identifikovanje pacijenata koji su u povećanom riziku za razvijanje tubulopatije i njih možemo podvrgnuti strožem praćenju tokom terapije tenofovirom. Istraživanje Pušpakoma (*Pushpakom*) i saradnika pokazalo je da je tenofovir supstrat za ABCC10 transporter, a dva polimorfizma, rs9349256 i rs2125739, kao i GGC haplotip, u povećanom su riziku za razvijanje tubularne disfunkcije (engl. *kidney tubular dysfunction*) pri terapiji tenofovirom (10).

Lamivudin se intracelularno fosforiliše do aktivnog oblika leka preko različitih kinaznih enzima. U ćelije ulazi ili pasivnom difuzijom ili aktivnim transportom preko transportera (SLC22A1, SLC22A2, i SLC22A3) (14). Iz ćelije se izlučuje aktivnim transportom efluksnih transportera ABCB1, ABCC1, ABCC2, ABCC3, ABCC4 i ABCG2 (15). Svega par studija je pokazalo uticaj različitih genetskih varijacija na farmakokinetiku i farmakodinamiku lamivudina. Jedna od njih, Andersona i sar., pokazala je povezanost između polimorfizama *ABCC4* (T4131G) i povećanih koncentracija lamivudina u krvi (15). Studija rađena u Brazilu pokazala je da dva polimorfizma *ABCC1* gena, rs1045642 (*ABCB1*, 3435C > T) i rs212091 (*ABCC1*, 198217T > C), pokazuju značajnu statističku povezanost sa virološkim neuspehom prve linije antiretrovirusnih režima koja obuhvata lamivudin u kombinaciji sa lopinavirom i ritonavirirom. Pacijenti sa CC ili CT genotipom ovog gena

imaju povećan rizik za neuspeh terapije (detektabilni "viral load" posle 48 nedelja terapije) u odnosu na pacijente sa TT genotipom (16).

Nenukleozidni/tidni inhibitori reverzne transkriptaze

Za razliku od NIRT-a, lekovi iz grupe NNIRT-a ne zahtevaju fosforilaciju da bi prešli u farmakološki aktivan oblik. Kao grupa, pokazuju različite neželjene efekte, poput gastrointestinalnih tegoba i kožnog osipa koji može preći u Stevens-Džonsonov (engl. *Stevens-Johnson*) sindrom. Drugo ograničenje u primeni NNIRT-a u sklopu cART jeste njihov metabolizam putem enzima CYP450, što dovodi do nebrojenih potencijalnih interakcija sa drugim lekovima. Svi lekovi iz grupe NNIRT-a supstrati su za CYP3A4 i mogu delovati kao induktori (nevirapin), inhibitori (dora-*virin*) ili istovremeno biti i induktori i inhibitori (efavirenz, *etravirin*). Klinički značajne farmakogenomske interakcije pokazuju dva leka iz ove grupe, nevirapin i efavirenz, a biće opisani polimorfizmi vezani za efikasnost efavirenza pošto se nevirapin danas izuzetno retko koristi u terapiji HIV-a.

Glavni put metabolisanja EFV je preko CYP2B6 enzima i tim putem nastaje 8-hidroksi-efavirenz (8-hidroksi-EFV). Kako je CYP2B6 glavni enzim u metabolizmu EFV, polimorfizmi ovog enzima su određivani kroz veliki broj studija i ispitivana je povezanost sa toksičnošću ovog leka, kao i sa terapijskim ishodom. Glavna neželjena dejstva efavirenza vezana su za centralni nervni sistem (CNS). Tokom kontinuirane primene često se javljaju vrtoglavica, ošamućenost, nesаница i glavobolja, a prijavljeni su i psihijatrijski simptomi poput depresije, manije i psihoze, koji mogu biti toliko ozbiljni da zahtevaju prekid lečenja.

516G > T, rs3745274

Veliki broj studija je ispitivao efekat CYP2B6 G 516 T-polimorfizma na farmakokinetiku EFV, efikasnost i pojavu neželjenih efekata. T-alel ovog polimorfizma prisutan je na nekoliko halotipova CYP2B6: *6A-C, *7A, *7B, *9, *13A, *20, *26, *36, *38. Povezan je sa visokim koncentracijama EFV u krvi pacijenata (C_{min}), nasuprot koncentracija EFV krvi pacijenata sa G-alelom (17). Brojne studije kod HIV pozitivnih pacijenata pokazale su povezanost TT genotipa i visokih koncentracija efavirenza u krvi pacijenata, kao i smanjene eliminacije ovog leka u odnosu na pacijente sa GG ili GT genotipom. Predloženo je da se uvede genotipizacija za CYP2B6 kao skrining test kako bi se identifikovale osobe koje su spori ili brzi metabolizeri EFV u cilju određivanja optimalne terapijske doze. Jedna retrospektivna studija je, na primer, prikazala da smanjenje dnevne doze efavirenza sa 600 mg/dan na 400 mg/dan, smanjuje srednju vrednost C_{min} EFV na terapijsku dozu (18). Ista studija je takođe pokazala da smanjenje doze dovodi do drastičnog smanjenja učestalosti pojave neželjenih efekata u CNS-u (od 89,3% do 9,7%), povećanog broja CD4+ T-limfocita (od $483,9 \times 10^6$ ćelija/mg do $600,8 \times 10^6$ ćelija/mg) i povećanog broja pacijenata sa nedetektabilnim brojem virusnih kopija u krvi (od 93,5% do 100%).

Pored toga, ispitivano je nekoliko varijanti UGT2B7

enzima kroz različite studije za uticaj polimorfizama ovog enzima na farmakokinetiku efavirenza i većina od njih nije pokazala statistički značajnu povezanost. Ipak, kod pacijenata koji su spori metabolizeri za CYP2B6 genotip GG enzima, UGT2B7 polimorfizam rs28365062 povezan je sa visokim koncentracijama EFV u krvi pacijenata i ovaj PNP, zajedno sa polimorfizmom CYP2A6 rs28399433 A > C, odgovoran je za varijacije u odgovoru na terapiju kod 21% pacijenata (19).

Proteazni inhibitori

Svi lekovi ove grupe inhibiraju CYP450 i stupaju u interakcije sa ostalim lekovima koji se metabolišu ovim enzimskim sistemom, međutim, samo darunavir pokazuje klinički značajne farmakogenetske varijacije.

Darunavir je supstrat za CYP3A4 enzim. U farmakokinetskoj studiji, koja je obuhvatila oko 60 pacijenata dominantno bele rase, nijedan od proučavanih PNP (CYP3A5*3, CYP3A7 varijante rs10211 i rs2257401, CYP3A4*1B i rs4987161) nije pokazao značajnu povezanost sa farmakokinetikom darunavira (20). S druge strane, studija koja je obuhvatila 135 pacijenata afričkog i evropskog porekla, pokazala je niske koncentracije DRV u plazmi pacijenata koji su nosioci PNP CYP3A5*1, ali samo onih koji su primili *etravirin*, za koji je poznato da je induktor CYP enzima (21). Trenutno nedostaje adekvatan nivo podataka koji bi omogućio formulisanje preciznih farmakogenetskih preporuka u vezi doznih režima darunavira. Neophodne su dalje studije na populacijama različitog porekla.

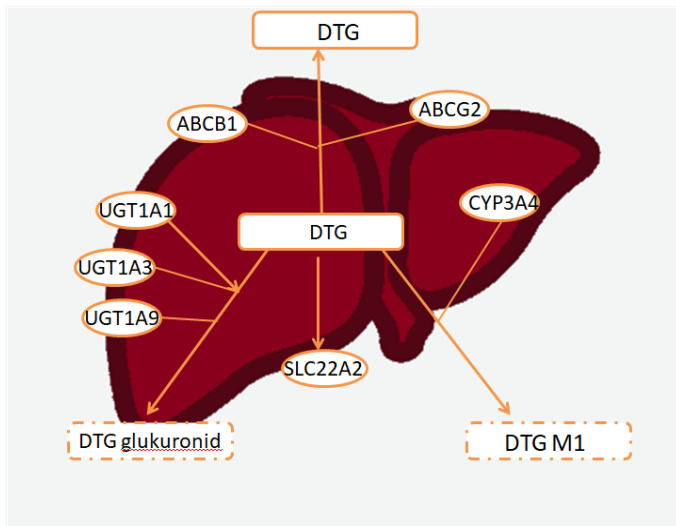
Inhibitori integraze

Od lekova iz grupe INSTI, najznačajniji su PNP, koji utiču na farmakokinetiku dolutegravira. Postoji ekstenzivni metabolizam dolutegravira pomoću enzima UGT1A1 u neaktivni metabolit dolutegravir-O-glukuronid. Iz literature je poznato da je mnogo veća incidencija neop-sihijatrijskih neželjenih efekata među pacijentima koji su nosioci UGT1A1*6 i/ili UGT1A1*28 alela (22) (slika 1). Takođe je bilo dokaza o mogućim interakcijama sa abakaviirom, što je verovatno rezultat kompeticije dolutegravira i abakavira za UGT1A1 (22).

Zaključak

Pojedinačni nukleotidni polimorfizmi igraju značajnu ulogu u individualnom odgovoru na antiretrovirusnu terapiju. Oni mogu uticati na farmakokinetiku i farmakodinamiku antiretrovirusnih lekova, određujući njihovu efikasnost, toksičnost i terapijski uspeh. Razumevanje genetskog nasleđa pacijenta, uključujući PNP koji su povezani sa metabolizmom i izlučivanjem antiretrovirusnih lekova, omogućava personalizovan pristup terapiji HIV-a.

Identifikacija određenih PNP može pomoći u predviđanju individualnog odgovora pacijenta na propisanu terapiju kako bi se postigao željeni terapijski efekat. Takođe, poznavanje genetskih varijanti koje su povezane sa razvojem rezistencije na određene lekove omogućava adekvatnije biranje terapijskog režima i



Slika 1. Šematski prikaz metabolizma dolutegravira u jetri. DTG – dolutegravir; DTG glukuronid – dolutegravir glukuronid; DTG M1 – dolutegravir metabolit 1; ABCB1 – transportni protein, proizvod *ABCB1* gena; ABCG2 – transportni protein, proizvod *ABCG2* gena; UGT1A1 – metabolički enzim, proizvod *UGT1A1* gena; UGT1A3 – metabolički enzim, proizvod *UGT1A3* gena; UGT1A9 – metabolički enzim, proizvod *UGT1A9* gena; SLC22A2 – transportni protein, proizvod gena *SLC22A2*; CYP3A4 – metabolički enzim, proizvod gena *CYP3A4*.

prevenciju terapijskog neuspeha.

Studije koje se bave farmakogenetikom antiretrovirusnih lekova, uključujući analizu pojedinačnih nukleotidnih polimorfizama, imaju ključnu ulogu u razumevanju kompleksnosti individualnog odgovora na terapiju. Njihovi rezultati pružaju osnovu za razvoj personalizovane medicine, gde se terapija HIV infekcije prilagođava genetskom profilu pacijenta.

Literatura

1. HIV data and statistics. Cited 24 May 2023. Available from: <https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv/strategic-information/hiv-data-and-statistics>
2. EACS Guidelines v11.1. Cited 22 May 2023. Available from: https://www.eacsociety.org/media/guidelines-11.1_final_09-10.pdf
3. Clark WC. The environment and the genotype in polymorphism. *Zool J Linn Soc.* 1976; 58(3):255–62.
4. Syvänen AC. Accessing genetic variation: genotyping single nucleotide polymorphisms. *Nat Rev Genet.* 2001; 2(12):930-42.
5. Roden DM, McLeod HL, Relling MV, Williams MS, Mensah GA, Peterson JF, et al. Pharmacogenomics. *Lancet.* 2019; 394(10197):521-32.
6. Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin AM, Moore C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet.* 2002; 359(9308):727-32.
7. Cihlar T, Ho ES, Lin DC, Mulato AS. Human renal organic anion transporter 1 (hOAT1) and its role in the nephrotoxicity of antiviral nucleotide analogs. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2001; 20(4-7):641-8.
8. Perazella MA, Rosner MH. Drug-Induced Acute Kidney Injury. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022; 17(8):1220-33.
9. Waters L, John L, Nelson M. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: a review. *Int J Clin Pract.* 2007; 61(1):105-18.
10. Pushpakom SP, Liptrott NJ, Rodríguez-Nóvoa S, Labarga P, Soriano V, Albalater M, et al. Genetic variants of *ABCC10*, a novel tenofovir transporter, are associated with kidney tubular dysfunction. *J Infect Dis.* 2011; 204(1):145-53.
11. Izzedine H, Launay-Vacher V, Bourry E, Brocheriou I, Karie S, Deray G. Drug-induced glomerulopathies. *Expert Opin Drug Saf.* 2006; 5(1):95-106.
12. Moroni G, Ponticelli C. Secondary Membranous Nephropathy. A Narrative Review. *Front Med (Lausanne).* 2020; 7:611317.
13. Rodríguez-Novoa S, Barreiro P, Rendón A, Jiménez-Nacher I, González-Lahoz J, Soriano V. Influence of 516G>T polymorphisms at the gene encoding the CYP450-2B6 isoenzyme on efavirenz plasma concentrations in HIV-infected subjects. *Clin Infect Dis.* 2005; 40(9):1358-61.
14. Yang M, Xu X. Important roles of transporters in the pharmacokinetics of anti-viral nucleoside/nucleotide analogs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2022; 18(7-8):483-505.
15. Anderson PL, Lamba J, Aquilante CL, Schuetz E, Fletcher CV. Pharmacogenetic characteristics of indinavir, zidovudine, and lamivudine therapy in HIV-infected adults: a pilot study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006; 42(4):441-9.
16. Mendes-Correa MC, Pinho JR, Locarnini S, Yuen L, Sitnik R, Santana RA, et al. High frequency of lamivudine resistance mutations in Brazilian patients co-infected with HIV and hepatitis B. *J Med Virol.* 2010; 82(9):1481-8.
17. Holzinger ER, Grady B, Ritchie MD, Ribaldo HJ, Acosta EP, Morse GD, et al. Genome-wide association study of plasma efavirenz pharmacokinetics in AIDS Clinical Trials Group protocols implicates several CYP2B6 variants. *Pharmacogenet Genomics.* 2012; 22(12):858-67.
18. Martín AS, Gómez AI, García-Berrocal B, Figueroa SC, Sánchez MC, Calvo Hernández MV, et al. Dose reduction of efavirenz: an observational study describing cost-effectiveness, pharmacokinetics and pharmacogenetics. *Pharmacogenomics.* 2014; 15(7):997-1006.
19. Leger P, Chirwa S, Turner M, Richardson DM, Baker P, Leonard M, et al. Pharmacogenetics of efavirenz discontinuation for reported central nervous system symptoms appears to differ by race. *Pharmacogenet Genomics.* 2016; 26(10):473-80.
20. Moltó J, Xinarianos G, Miranda C, Pushpakom S, Cedeño S, Clotet B, et al. Simultaneous pharmacogenetics-based population pharmacokinetic analysis of darunavir and ritonavir in HIV-infected patients. *Clin Pharmacokinet.* 2013; 52(7):543-53.
21. Daskapan A, Tran QTD, Cattaneo D, Gervasoni C, Resnati C, Stienstra Y, et al. Darunavir Population Pharmacokinetic Model Based on HIV Outpatient Data. *Ther Drug Monit.* 2019; 41(1):59-65.
22. Chen S, St Jean P, Borland J, Song I, Yeo AJ, Piscitelli S, et al. Evaluation of the effect of UGT1A1 polymorphisms on dolutegravir pharmacokinetics. *Pharmacogenomics.* 2014; 15(1):9-16.
23. Lubomirov R, Arab-Alameddine M, Rotger M, Fayet-Mello A, Martinez R, Guidi M, et al. Pharmacogenetics-based population pharmacokinetic analysis of etravirine in HIV-1 infected individuals. *Pharmacogenet Genomics.* 2013; 23(1):9-18.
24. Desta Z, Gammal RS, Gong L, Whirl-Carrillo M, Gaur AH, Sukasem C, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2B6 and Efavirenz-Containing Antiretroviral Therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2019; 106(4):726-33.
25. Yagura H, Watanabe D, Kushida H, Tomishima K, Togami H, Hirano A, et al. Impact of UGT1A1 gene polymorphisms on plasma dolutegravir trough concentrations and neuropsychiatric adverse events in Japanese individuals infected with HIV-1. *BMC Infect Dis.* 2017; 17(1):622.
26. Zucker SD, Qin X, Rouster SD, Yu F, Green RM, Keshavan P, et al. Mechanism of indinavir-induced hyperbilirubinemia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001; 98(22):12671-6.
27. Belkhir L, Seguin-Devaux C, Elens L, Pauly C, Gengler N, Schneider S, et al. Impact of UGT1A1 polymorphisms on Raltegravir and its glucuronide plasma concentrations in a cohort of HIV-1 infected patients. *Sci Rep.* 2018; 8(1):7359.
28. Choi MK, Song IS. Genetic variants of organic cation transporter 1 (OCT1) and OCT2 significantly reduce lamivudine uptake. *Biopharm Drug Dispos.* 2012; 33(3):170-8.