

تعدد أشكال الجينات المسؤولة عن إستجابة البيسوبرولول في مرضى مستشفى جامعة الملك عبد العزيز المصابين بأمراض في القلب

إعداد

خلود محمد عيد السيد

إشراف

أ.د. زهير عبدالله دمنهوري

د. هدى محمد الكريشي

أ.د. جومانة يوسف الأعمى

المستخلص

بيسوبرولول (هو مثبط مستقبلات البيتا) ، تستخدم هذه الفئة من الأدوية في المقام الأول لعلاج أمراض القلب والأوعية الدموية . مثبطات البيتا واحدة من أهم الأدوية الضرورية في النظام الصحي الأساسي .

أيضا هي من ضمن أكثر أصناف الأدوية المستخدمة ، ينصح بها كخطة علاج أولى للعديد من المرضى للعلاج من عدة أمراض مثل ارتفاع ضغط الدم ، الذبحة الصدرية ، وقصور القلب .

يتم التخلص من البيسوبرولول بالجسم عن طريق الكبد بنسبة ٥٠% و الخمسين بالمئة الأخرى يتم التخلص منها كما هي عن طريق الكلى .

الدراسات السابقة أظهرت أستجابة المرضى للبيسوبرولول غالبا متغيرة وهذه الظاهرة ربما بسبب الأختلاف الجيني

أختلال تعدد أشكال الجينات ربما يؤثر على الأستجابة.

لذلك، أقترح هذه الدراسة لتقييم اثار تعدد الأشكال الوراثية على تقلب الدواء للسيتوكروم 2D6. وربط ذلك الأثر بالإستجابة لهذا الدواء والأعراض الجانبية منه في المرضى الذين يعانون من أمراض قلبية ويتناولون هذا الدواء في مستشفى جامعة الملك عبد العزيز.

المرضى والطريقة:

عينة الدراسة تتكون من ١٠٧ مريض تم تسجيلهم في الدراسة. ثم أخذ خمسة مل من الدم من الوريد من جميع المرضى. بعد ذلك تم إجراء الفحص الجيني لـ CYP 2D6 * 10 (rs1065852) و CYP 2D6 * 2A (rs1080985) باستخدام الفحص Taqman®. ثم تقييم الاستجابة لبيسوبرولول من خلال تقييم ضغط الدم الانبساطي والانقباضي وعن طريق قياس مستوى البيسوبرولول في البلازما باستخدام مطياف الكتلة الرباعية الثلاثي (TQ-MS).

النتائج : وجدنا جميع المرضى تحمل نوع متماثلة اللواقح (GG) لسيتوكروم CYP2D6*10 ولا يوجد أي حمل متخالف (GA) او نمط جيني متحور متماثل (AA). و تم فحص السيتوكروم CYP2D6*2A وجدنا ٧٠ مريض تحمل نوع متماثلة اللواقح (GG) و ١٩ مريض تحمل متغاير (GC) و ١٨ مريض يحملون نمط جيني متحور متماثل (CC) مع تردد طيف الاليل من ٢٥,٧ % .

كان متوسط تركيز البيسوبرولول في البلازما في المرضى الحاملين نمط جيني متحور متماثل (CC) يساوي (11.9±4.4) نانوغرام/مل وزاد بنسبة ١٩,٣% في المرضى الحاملين للنمط الجيني متماثل اللواقح (GG) إلى (١٤,٢±٥,٦) نانوغرام/مل هذا التأثير ادى الى انخفاض في ضغط الدم الانقباضي والانبساطي بنسبة ٧% و ٨% على التوالي.

وبالمثل كان متوسط تركيز البيسوبرولول في المرضى الحاملين للنمط الجيني المتغاير GC يساوي (٢١,٥±٨,١) نانوغرام/مل بزيادة قدرها ٨١ بالمئة مقارنة بالمرضى الحاملين للنمط الجيني المتحور المتماثل الزيجوت CC. وقد أدى ذلك إلى انخفاض في ضغط الدم الانقباضي والانبساطي بنسبة ١٦% و ٩% على التوالي.

وكشف تحليل النمط الوراثي لـ CYP2D6*2A في المرضى الذين عانوا من آثار جانبية للبيسوبرولول أنهم إما مرضى حاملين للنمط الجيني متماثل اللواقح GG أو مرضى حاملين للنمط الجيني المتغاير GC ولم يكن أي من المرضى الذين عانوا من آثار جانبية حاملين للنمط الجيني متحور متماثل CC.

الخلاصة والتوصيات:

تظهر نتيجة هذه الدراسة وجود علاقة محتملة بين النمط الجيني CYP2D6*2A والاستجابة للبيسوبرولول. ولذلك وجدنا أن المرضى الحاملين للنمط الجيني المتغاير GC قد يكون لديهم استجابة أفضل للبيسوبرولول في انخفاض ضغط الدم الانقباضي والانبساطي من المرضى الحاملين للنمط الجيني متحور متماثل CC. ومع ذلك فإن المرضى الحاملين للنمط الجيني المتحور المتماثل لديهم فرصة أقل للتأثر بالآثار الجانبية للبيسوبرولول.

نتائج الدراسة الحالية تفتح نافذة جديدة لدراسة المزيد من تعدد الأشكال أحادي النوكليوتيد CYP2D6 ولتحديد دور تعدد الأشكال أحادي النوكليوتيد في التباين بين الأفراد في الاستجابة للبيسوبرولول.

Polymorphism of genes involved in bisoprolol response in patients with cardiac diseases attending king Abdulaziz University Hospital, Jeddah

**By
Khlood Mohammed Eid Alsayyid**

**Supervised by
Prof. Zoheir Abdullah Damanhour
Dr. Huda Mohammed Alkreaty
Prof. Jumana Yusuf AlAama**

Abstract

Bisoprolol is a selective β_1 -blocker, a class of drugs used primarily in cardiovascular diseases. β – Blockers are one of most important medications, and among the most widely prescribed of all drug classes. They are recommended as first line to treat patients with numerous diseases such as hypertension, angina, and heart failure.

Bisoprolol is 50% metabolized in the liver and 50 % is excreted unchanged via the kidney. Previous studies showed that the response to bisoprolol often produces variable response among patients. This phenomenon may be due to genetic variation.

Therefore, the present study is conducted to investigate the possible gene polymorphisms in cytochrome P450 (CYP) 2D6 responsible for bisoprolol pharmacokinetics and correlate this defect with the drug response or adverse effects in patients taking this drug attending King Abdulaziz University Hospital.

Patients and methods: A total of 107 patients were enrolled in the study. Five ml of venous blood was collected from each patient and genotyping for CYP2D6*2A (rs1080985) and CYP 2D6*10 (rs1065852) using Custom Taqman® was done. Response to bisoprolol was evaluated through assessment of diastolic and systolic blood pressure and by measuring bisoprolol plasma level using triple quad mass spectrometer (TQ-MS).

Results: All patients were found to carry homozygous CYP 2D6*10 (GG) and none were carrying heterozygous (GA) or homozygous (AA) genotype. CYP 2D6*2A genotyping detected homozygote GG in 70 (65.4%) out of 107 patients, the heterozygote GC in 19 (17.7%) patients, and the homozygote CC in 18 (16.8%) patients with minor allele frequency (MAF) of 0.257. The mean plasma concentration of bisoprolol in CYP 2D6*2A allele CC carriers was (11.9 ±4.4 ng/ml) and increased by 19.3% when compared to GG carriers (14.2 ±5.6 ng/ml). This resulted in a decrease in both systolic and diastolic blood pressure by 7% and 8% respectively.

Similarly the mean plasma concentration of bisoprolol in CYP2D6*2A heterozygous GC carriers was 21.5 ±8.1 ng/ml, an increase by 81% compared to homozygous CC carriers. This resulted in a decrease in both systolic and diastolic blood pressure by 16% and 9% respectively. Analysis of CYP2D6*2A genotype in patients suffered from bisoprolol side effects revealed that they were either homozygous GG carriers or heterozygous GC carriers. None of the patients who suffered from side effects were homozygous CC carriers.

Conclusion: The result of the present study shows a possible association between CYP2D6*2A genotype and bisoprolol response. It is concluded that patients who are homozygous GG carriers and heterozygous GC carriers might have a better response to bisoprolol in systolic and diastolic blood pressure than homozygous CC carriers. However, patients who are homozygous CC carriers have less chance to be affected by bisoprolol side effects. The study opens a new window for studying more single nucleotide polymorphisms (SNPs) for CYP2D6 and to define the role of various SNPs in inter-individual variability in bisoprolol response.