

HLA-B*5701: ένας δείκτης με κλινική εφαρμογή αλλά και ένα παράδειγμα της ερευνητικής μεθοδολογίας της φαρμακογενετικής.

Πρόληψη της αντίδρασης υπερευαισθησίας από αβακαβίρη.

Μπάμπαλη Σοφία¹,
Γούλας Αντώνης²

¹ Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών Ιατρικής: «Ιατρική Ερευνητική Μεθοδολογία», Α.Π.Θ., Θεσσαλονίκη 54124, babalicius@hotmail.com, τηλ. 6945434464

² Α' Εργαστήριο Φαρμακολογίας, Ιατρική Σχολή, Α.Π.Θ., Θεσσαλονίκη 54124

Περίληψη: Η αβακαβίρη είναι ένας αντιρετροϊκός παράγοντας με πολλαπλά πλεονεκτήματα και ένα σημαντικό περιορισμό: την αντίδραση υπερευαισθησίας, η οποία σε επαναχορήγηση αβακαβίρης μπορεί να οδηγήσει μέχρι και σε θάνατο. Το πρόβλημα, μέχρι πρόσφατα, ήταν μεγάλο, καθώς ήταν αδύνατο να προβλεφθεί σε ποιους ασθενείς θα εκδηλωθεί. Για το λόγο αυτό, και επειδή υπήρχαν υποψίες παρουσίας γενετικού υπόβαθρου, αναζητήθηκαν λύσεις μέσα από τη φαρμακογενετική. Αρχικά, ερευνήθηκε η παρουσία δεικτών σε γονίδια του MHC συστήματος, ενώ αργότερα αναζητήθηκαν γενετικοί δείκτες με στρατηγική σάρωσης του γονιδιώματος. Ο δείκτης που εντοπίστηκε, το HLA-B*5701, αποτέλεσε το αντικείμενο έρευνας πολλών μελετών, οι οποίες επιβεβαίωσαν τόσο την κλινική πιστότητα και την προγνωστική αξία του δείκτη, όσο και τη δυνατότητα γενίκευσης της χρήσης του σε διαφορετικές εθνικότητες. Σήμερα, ο έλεγχος για την παρουσία HLA-B*5701 έχει περάσει στην κλινική πράξη και οι οδηγίες για την χρήση αντιρετροϊκών φαρμάκων συστήνουν τον έλεγχο του πριν από την έναρξη χορήγησης αβακαβίρης.

Αβακαβίρη και αντίδραση υπερευαισθησίας από αβακαβίρη

Η αβακαβίρη είναι ένας νουκλεοσιδικός αναστολέας της αντίστροφης μεταγραφάσης του ιού HIV, που χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα για την αντιμετώπιση ασθενών με AIDS. Διατίθεται ως μονοσκεύασμα, σε συνδυασμό με λαμβουδίνη και σε τριπλό συνδυασμό με ζιδοβουδίνη και λαμβουδίνη.

Λέξεις κλειδιά:

αβακαβίρη, αντίδραση υπερευαισθησίας, φαρμακογενετική, HLA-B*5701.

Έχει καλή βιοδιαθεσιμότητα (περίπου 83%)¹ και λαμβάνεται ανεξαρτήτως γεύματος.² Φαρμακοκινητικά, εμφανίζει πολύ υψηλές ενδοκυτταρικές συγκεντρώσεις (T½ πλάσματος= 1,5 ώρα και T½ ενδοκυττάριο= 12-26 ώρες), που επιτρέπουν την χορήγηση 300 mg δύο φορές την ημέρα ή 600 mg μία φορά την ημέρα,² με εξίσου καλά θεραπευτικά αποτελέσματα.³ Μεταβολίζεται στο ήπαρ από την αλκαλική δευδρογονάση (ADH) και την γλυκορουνική μεταφοράση (GT) και δεν επηρεάζει τα ένζυμα του συστήματος του κυτοχρώματος P-450, με αποτέλεσμα να μην αλληλεπιδρά με φάρμακα που μεταβολίζονται από αυτό.¹ Αποβάλλεται στα ούρα και δεν χρειάζεται αναπροσαρμογή της δόσης σε νεφρική ανεπάρκεια.² Τα φαρμακοκινητικά και φαρμακοδυναμικά πλεονεκτήματα της αβακαβίρης την καθιστούν εξαιρετικά χρήσιμη στα αντιρετροϊκά θεραπευτικά σχήματα. Όμως, η πιθανότητα εμφάνισης αντίδρασης υπερευαισθησίας από αβακαβίρη (Abacavir Hypersensitivity Reaction – ABC-HSR) έθετε, μέχρι πρόσφατα, ένα σημαντικό περιορισμό στην χρήση της, καθώς ήταν αδύνατο να προβλεφθεί σε ποιους ασθενείς θα εκδηλωθεί.

Η αντίδραση υπερευαισθησίας αφορά το 5% (εύρος 0-14%) των ασθενών που θα λάβουν αβακαβίρη.^{4,6} Χαρακτηρίζεται από πολυσυστηματική συμμετοχή με πυρετό, ήπιο εξάνθημα –που συνήθως δεν αποτελεί το κυρίαρχο πρόβλημα του ασθενή, αντίθετα από τους μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της αντίστροφης μεταγραφάσης στους οποίους παρατηρείται σύνδρομο Stevens Johnson, ή τοξική επιδερμική νεκρόλυση– γαστρεντερικά και νευρολογικά συμπτώματα και συμπτώματα από το μυοσκελετικό και αναπνευστικό.^{4,5} Η έναρξη των συμπτωμάτων παρατηρείται, στο 90% των περιπτώσεων, μέσα στις πρώτες έξι εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας με διάμεσο την ενδέκατη ημέρα.⁴ Οι εκδηλώσεις επιδεινώνονται με τη συνέχιση της αγωγής και υποχωρούν με τη διακοπή της, ενώ επαναχορήγηση της αβακαβίρης μετά από αντίδραση υπερευαισθησίας οδηγεί σε επανεμφάνιση των συμπτωμάτων και εκδήλωση σοβαρότερης κλινικής συνδρομής από την αρχική με υψηλό ενδεχόμενο θανάτου.^{4,5,7} Για το λόγο αυτό, οι ασθενείς, που εμφάνισαν ABC-HSR, αποκλείονται από τη λήψη αβακαβίρης ξανά εφόρου ζωής.²

Η διάγνωση της HSR γίνεται κλινικά και είναι τόσο εγκυρότερη όσο περισσότερες ομάδες συμπτωμάτων συμμετέχουν.⁵ Η διαφορική διάγνωση γίνεται από αντιδράσεις υπερευαισθησίας άλλων φαρμάκων και από λοιμώδη και φλεγμονώδη νοσήματα και είναι εξαιρετικά δύσκολη, επειδή, αφενός υπάρχει μεγάλη αλληλοεπικάλυψη των συμπτωμάτων, αφετέρου η αβακαβίρη συγχωρηγείται με άλλα σκευάσματα και αφορά ασθενείς ευπαθείς σε λοιμώξεις και, συχνά, με πολλαπλή συνοσηρότητα.^{4,5} Επιπρόσθετα, η κλινική υποψία από μέρους των ιατρών είναι αυξημένη, λόγω της σημασίας που έχει η επαναχορήγηση αβακαβίρης σε ένα περιστατικό που διέφυγε τη διάγνωση. Ετσι, είναι πιθανό περι-

πτώσεις που χαρακτηρίζονται ως υπερευαισθησία στην αβακαβίρη στην πραγματικότητα να οφείλονται σε άλλη αιτία (ψευδώς θετικές ABC-HSR) και η αναφερόμενη συχνότητα της ABC-HSR να είναι μία υπερεκτιμημένη προσέγγιση της αληθινής.⁴ Επιπλέον, εσφαλμένη διάγνωση μιας αντίδρασης υπερευαισθησίας ως ABC-HSR έχει ως αποτέλεσμα την οριστική αφαίρεση της αβακαβίρης από τη θεραπεία και αυτό έχει ιδιαίτερη κλινική σημασία, αν αναλογιστούμε την ικανότητα του HIV να μεταλλάσσεται και να αποκτά φαρμακευτική ανθεκτικότητα και τον περιορισμένο αριθμό φαρμάκων που, για την ώρα, διαθέτουμε για τη θεραπεία του AIDS.⁵

Υποψία για γενετικό υπόβαθρο – Γενετικοί πολυμορφισμοί

Από πολύ νωρίς τέθηκε η υποψία ύπαρξης γενετικού υπόβαθρου στην ανάπτυξη της ABC-HSR. Την υποψία αυτή ενίσχυε η εμφάνιση ABC-HSR σε μικρό μόνο ποσοστό (5%) των ασθενών και, μάλιστα, μέσα σε έξι εβδομάδες από την έναρξη της αβακαβίρης. Αντίθετα, όσοι ασθενείς διατηρούσαν ανοχή στην αβακαβίρη μετά τις πρώτες έξι εβδομάδες παρέμεναν σε χαμηλό κίνδυνο εμφάνισης ABC-HSR για όλη τη διάρκεια της υπόλοιπης θεραπείας.⁸ Επιπλέον, η συχνότητα εμφάνισης ABC-HSR έδειχνε να διαφέρει στατιστικά σημαντικά στις διαφορετικές φυλές.⁶ Τέλος, η αναφορά περιστατικού ABC-HSR μέσα σε δύο άτομα της ίδιας οικογένειας υποδήλωνε οικογενή προδιάθεση.⁹

Οι διαπιστώσεις αυτές αποτέλεσαν το σημείο εκκίνησης για την αναζήτηση γενετικών πολυμορφισμών που να διαφέρουν σημαντικά ανάμεσα στους ασθενείς που, ενώ λαμβάνουν αβακαβίρη, παρουσιάζουν ανοχή σε αυτή (ομάδα ελέγχου) και στους ασθενείς που, ενώ λαμβάνουν αβακαβίρη, εκδηλώνουν το συγκεκριμένο φαινότυπο, δηλαδή αντίδραση υπερευαισθησίας (ομάδα μελέτης). Οι γενετικοί πολυμορφισμοί είναι αλλαγές της αλληλουχίας του DNA, που εμφανίζονται στο γενικό πληθυσμό σε συχνότητα μεγαλύτερη από 1% (πολλαπλά αλληλόμορφα), ενώ, αντίθετα, μιλάμε για μεταλλάξεις όταν η συχνότητα είναι <1%.¹⁰ Ένας πολυμορφισμός μπορεί να οφείλεται στην απλή αντικατάσταση μιας βάσης στο DNA (μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί, Single Nucleotide Polymorphisms – SNPs) ή, λιγότερο συχνά, σε αστάθεια του αριθμού των διαδοχικών επαναλήψεων βάσεων (Variable Number of Tandem Repeat Sequences – VNTRs). Η ανταπόκριση ενός οργανισμού στη φαρμακοθεραπεία μπορεί να επηρεαστεί από την παρουσία ενός πολυμορφισμού, όταν αυτός μεταβάλλει την έκφραση ή τη δομή των γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες που επιδρούν στη φαρμακοκινητική, τη φαρμακοδυναμική ή το βιολογικό πλαίσιο μέσα στο οποίο ένα φάρμακο δρα (π.χ. ένζυμα, κυτταροκίνες, αντιγόνα ιστοσυμβατότητας, παράγοντες μεταγραφής, διάλυοι ιόντων κ.ά.).¹¹

Η αναζήτηση των πολυμορφισμών γίνεται με τη στρατηγική σάρωσης του γονιδιώματος (whole genome approach), στην οποία γίνεται μελέτη μεγάλου αριθμού SNPs που αντιπροσωπεύουν ολόκληρο το γονιδίωμα (tagSNPs), ή με τη μέθοδο του υποψηφίου γονιδίου (candidate gene approach), κατά την οποία αναζητούνται πολυμορφισμοί σε γονίδια, τα προϊόντα των οποίων αναμένεται να επηρεάζουν τη δράση του συγκεκριμένου φαρμάκου.¹¹ Και στις δύο περιπτώσεις οι πολυμορφισμοί που ανιχνεύονται μπορούν να είναι χρήσιμοι ως γενετικοί δείκτες σε δύο περιπτώσεις:

α) πρόκειται για λειτουργικούς πολυμορφισμούς, δηλαδή πολυμορφισμούς που είτε επηρεάζουν την ακεραιότητα του πρωτεϊνικού προϊόντος του γονιδίου (μη συνώνυμες μεταλλάξεις στη κωδικοποιούσα περιοχή – εξόνια – του γονιδίου και μεταλλάξεις που οδηγούν σε εναλλακτικό splicing του RNA του γονιδίου), είτε προκαλούν ποσοτική μεταβολή της έκφρασης του γονιδίου (μεταλλάξεις στις ρυθμιστικές περιοχές),

β) πρόκειται για πολυμορφισμούς οι οποίοι, ενώ βρίσκονται σε μη κωδικοποιούσα περιοχή του γονιδιώματος, είναι χρήσιμοι επειδή έχουν την τάση να συγκληρονομούνται με μεγαλύτερη πιθανότητα με συγκεκριμένα αλληλόμορφα, που ευθύνονται για τον φαινότυπο που μελετάμε, επειδή απέχουν πολύ λίγο μεταξύ τους (linkage disequilibrium).¹² Όταν οι γενετικοί δείκτες αντιστοιχούν σε πολυμορφισμούς που σχετίζονται με την απάντηση ενός οργανισμού σε ένα φάρμακο χαρακτηρίζονται ως φαρμακογενετικοί δείκτες και αποτελούν το αντικείμενο έρευνας της φαρμακογενετικής.

Ειδικότερα, για την παθογένεια της ABC-HSR, η περιοχή του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (Major Histocompatibility Complex – MHC) θεωρήθηκε ότι παίζει σημαντικό ρόλο και οι πρώτες έρευνες στράφηκαν προς αυτή την κατεύθυνση.⁸ Το σύστημα MHC στον ανθρώπινο οργανισμό αντιστοιχεί στα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας (Human Leukocyte Antigen – HLA) και περιλαμβάνει ένα μεγάλο αριθμό γονιδίων που σχετίζονται με τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και που εδράζονται στο χρωμόσωμα 6.

Τα πρώτα αποτελέσματα

Το 2002 παρουσιάστηκαν τα πρώτα θετικά αποτελέσματα από δύο ανεξάρτητες έρευνες. Τόσο ο δρ. Mallal και συνεργάτες στην έρευνα κοόρτης της Δυτικής Αυστραλίας για τον ιό HIV, όσο και ο δρ. Hetherington και συνεργάτες (μέσω της GlaxoSmithKline) σε μια αναδρομική μελέτη ασθενών – μαρτύρων, διαπίστωσαν μια στενή συσχέτιση μεταξύ της ABC-HSR και του αλληλόμορφου HLA-B*5701.^{8,13} Οι έρευνες αυτές ενίσχυσαν ακόμα περισσότερο την άποψη ότι κάποια ειδικά HLA αλληλόμορφα παίζουν καθοριστικό ρόλο στην παθογένεια της ABC-HSR. Ομως, επειδή και οι δύο αναφέρονταν

σε πληθυσμό που αποτελούνταν κατεξοχήν από λευκούς άντρες, τα ευρήματα δεν μπορούσαν να γενικευτούν στο γενικό πληθυσμό. Ήταν απαραίτητες και άλλες έρευνες που να δείχνουν την ύπαρξη συσχέτισης στο γυναικείο φύλλο, όπως επίσης και σε διαφορετικές εθνικές ομάδες, καθώς ένας παράγοντας που πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπ' όψιν για τη κλινική σημασία των συσχετισμών γονότυπου με φαινότυπο είναι η διαφορετική συχνότητα εμφάνισης των πολυμορφισμών σε διαφορετικές εθνικές ομάδες.¹¹

Προσπάθειες για πληρέστερη ανάλυση - Το πρόβλημα της μεταβλητότητας της ευαισθησίας

Στα επόμενα χρόνια η συσχέτιση μεταξύ HLA-B*5701 και ABC-HSR επιβεβαιώθηκε τόσο για τις λευκές γυναίκες όσο και, σε μικρότερο βαθμό, για τους ασθενείς που δήλωναν ισπανική καταγωγή, ενώ, για τη μαύρη φυλή δεν υπήρχαν ευρήματα που να στηρίζουν αυτή τη σχέση.¹⁴ Ταυτόχρονα η GlaxoSmithKline είχε στραφεί σε στρατηγική σάρωσης του γονιδιώματος με σκοπό να ανιχνεύσει και άλλους γενετικούς δείκτες που να σχετίζονται με το φαινότυπο. Παρά τις ισχυρές ενδείξεις ότι το HLA-B*5701 θα μπορούσε να αποτελέσει ένα χρήσιμο φαρμακογενετικό δείκτη για την πρόβλεψη των ασθενών που θα εμφανίσουν ABC-HSR, η αστάθεια στην ευαισθησία ανάμεσα στις έρευνες έθετε ένα σημαντικό εμπόδιο,¹⁵ καθώς η κλινική πιστότητα αποτελεί βασικό κριτήριο για την εισαγωγή ενός φαρμακογενετικού τεστ στην κλινική πράξη. Ωστόσο, κανένας άλλος μοριακός δείκτης ή συνδυασμός δεικτών δε βρέθηκε να υπερέχει από το HLA-B*5701.¹⁵

Παράλληλα, στην έρευνα κοόρτης της Δυτικής Αυστραλίας για τον ιό HIV, διαπιστώθηκε αύξηση της ευαισθησίας του HLA-B*5701, ως δείκτη πρόβλεψης του ABC-HSR, από 78% σε 94%, όταν στα κριτήρια διαχωρισμού της ομάδας ελέγχου (εμφάνιση ABC-HSR) από την ομάδα μαρτύρων (ανοχή στην αβακαβίρη) συμπεριέλαβαν την εφαρμογή δερματικού τεστ.¹⁶ Το τεστ γίνεται με την χορήγηση αβακαβίρης μέσω αδρανούς επιθέματος στο άνω άκρο ασθενών με κλινική υποψία για ABC-HSR και ανάγνωση του αποτελέσματος σε 24 και 48 ώρες.^{16,17} Θετική δερματική αντίδραση (ερύθημα, οίδημα, σκλήρυνση του δέρματος, κνησμός) έχει συσχετισθεί με την ύπαρξη ABC-HSR και η χρησιμότητα του δερματικού τεστ ως βοηθητικό μέσο στον ορισμό της ABC-HSR έχει ερευνηθεί και εφαρμόζεται με επιτυχία σήμερα σαν ερευνητικό εργαλείο στις φαρμακογενετικές έρευνες για την αβακαβίρη.¹⁷ Φυσικά, η διαγνωστική εγκυρότητα του τεστ δεν μπορεί να τεκμηριωθεί πλήρως, αφού κάθε θετικό και αρνητικό αποτέλεσμα θα πρέπει να επαληθευτεί με την επαναχορήγηση αβακαβίρης, γεγονός το οποίο αντενδείκνυται, λόγω των δυνητικά επικίνδυνων για τη ζωή συνεπειών.¹⁷ Επιπλέον, το δερματικό τεστ για την αβακαβίρη

μπορεί να δώσει ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα και δε θα πρέπει να αντικαταστήσει την κλινική διάγνωση της αντίδρασης υπερευαισθησίας από αβακαβίρη.²

Η εισαγωγή του δερματικού τεστ στην αξιολόγηση των ασθενών αποκάλυψε ότι η υπερεκτίμηση των περιστατικών της ABC-HSR και η εισαγωγή ψευδώς θετικών περιστατικών στην ομάδα ελέγχου οδηγεί σε χαμηλότερη εκτίμηση της ευαισθησίας ενός γενετικού δείκτη, συμπεριλαμβανομένου και του HLA-B*5701. Πραγματικά, σε διπλά τυφλές τυχαιοποιημένες έρευνες, κατά τις οποίες άλλοι ασθενείς έλαβαν αβακαβίρη και άλλοι όχι, η εμφάνιση κλινικής υποψίας για ABC-HSR στις περιπτώσεις στις οποίες δεν είχε χορηγηθεί αβακαβίρη ανέρχονταν στο 2-7%, γεγονός που ενισχύει την άποψη της υπερεκτίμησης των περιστατικών από τους κλινικούς ιατρούς.^{15,17}

Επιβεβαίωση της κλινικής χρησιμότητας και της δυνατότητας γενίκευσης

Η τελική επιβεβαίωση της κλινικής αξίας της ανίχνευσης του HLA-B*5701 έγινε το 2006 από δύο κλινικές έρευνες, την PREDICT-1 και τη SHAPE, που είχαν στόχο τη διερεύνηση της προγνωστικής αξίας του προοπτικού ελέγχου του HLA-B*5701 σε λευκούς και σε άλλες φυλές. Και οι δύο χρησιμοποίησαν επιβοηθητικά το δερματικό τεστ προκειμένου να βελτιώσουν την ακρίβεια στον ορισμό της ABC-HSR. Η PREDICT-1¹⁸ ήταν μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη κλινική έρευνα, που περιλάμβανε 1956 ασθενείς από 19 χώρες που έπασχαν από λοίμωξη από τον ιόν HIV-1 και οι οποίοι δεν είχαν λάβει αβακαβίρη στο παρελθόν. Οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες. Στην μία ομάδα (ομάδα προοπτικού ελέγχου του HLA-B*5701) προηγήθηκε έλεγχος για το αλληλόμορφο HLA-B*5701 πριν την έναρξη της αγωγής, και οι ασθενείς με θετικό αποτέλεσμα αποκλείστηκαν από τη λήψη αβακαβίρης, ενώ οι υπόλοιποι (με αρνητικό HLA-B*5701) ακολούθησαν αγωγή με αβακαβίρη. Στην άλλη ομάδα (ομάδα ελέγχου) όλοι οι ασθενείς έλαβαν αβακαβίρη, χωρίς να γίνει έλεγχος για HLA-B*5701. Τα αποτελέσματα της PREDICT-1 έδειξαν ότι η συχνότητα εμφάνισης ABC-HSR στην ομάδα προοπτικού ελέγχου του HLA-B*5701 (3,4%) ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (7,8%) με $p < 0,001$. Δηλαδή, ο προοπτικός έλεγχος για HLA-B*5701 μείωνε τον κίνδυνο εμφάνισης ABC-HSR. Επιπρόσθετα, λαμβάνοντας υπόψη μόνο κλινικά κριτήρια για τον ορισμό του ABC-HSR, η παρουσία του HLA-B*5701 είχε 61,2% θετική προγνωστική αξία και 95,5% αρνητική προγνωστική αξία. Όταν όμως λαμβάνονταν υπόψη μόνο τα περιστατικά που επιβεβαιώθηκαν και με το δερματικό τεστ, τότε η θετική προγνωστική αξία ήταν 47,9% και η αρνητική προγνωστική αξία 100%. Δηλαδή, όσοι ήταν αρνητικοί για το HLA δεν εμφάνισαν ABC-HSR.

Η SHAPE¹⁹ ήταν μια αναδρομική έρευνα ασθενών

– μαρτύρων που σκοπό είχε να εκτιμήσει την ευαισθησία και την ειδικότητα του HLA-B*5701 ως δείκτη πρόληψης της ABC-HSR σε λευκούς και μαύρους στις Η.Π.Α. (Εικόνα 1). Η ομάδα των μαύρων ασθενών περιλάμβανε τους ασθενείς που δήλωναν τον εαυτό τους ως «μαύρος» και δεν περιορίζονταν μόνο σε όσους ήταν Αφροαμερικάνικης ή Αφρικανικής καταγωγής. Η ευαισθησία του HLA-B*5701 για τις περιπτώσεις στις οποίες ο ορισμός της ABC-HSR βασιζόταν μόνο σε κλινικά κριτήρια ήταν 44% στους λευκούς και 14% στους μαύρους. Όταν στα κριτήρια αυτά περιλαμβάνονταν και το θετικό δερματικό τεστ τότε η ευαισθησία ήταν 100% και για τους δύο. Η ειδικότητα της εξέτασης για τους λευκούς και τους μαύρους ήταν 96% και 99% αντίστοιχα. Με την έρευνα SHAPE φάνηκε η δυνατότητα γενίκευσης της χρήσης του HLA-B*5701 ως δείκτη πρόληψης της ABC-HSR και σε μαύρους πληθυσμούς, οι οποίοι αποτελούν και τον κυρίαρχο πληθυσμό που θίγεται από AIDS.

Το HLA-B*5701 στην κλινική πράξη

Έτσι, η αρχική υποψία της γενετικής προδιάθεσης της αντίδρασης υπερευαισθησίας από αβακαβίρη, που στη συνέχεια ενισχύθηκε από τη συσχέτισή της με την παρουσία του αλληλόμορφου HLA-B*5701 στον υποπληθυσμό λευκών ανδρών, τελικά επιβεβαιώθηκε και στα δύο φύλα και σε άλλες εθνικές ομάδες και αποδείχτηκε ότι έχει σημαντική προγνωστική αξία. Με τις παραπάνω έρευνες φάνηκε ξεκάθαρα ο ρόλος της εξέτασης του HLA-B*5701 στη μείωση της συχνότητας εμφάνισης της ABC-HSR και αναγνωρίστηκε η θέση του στην καθημερινή κλινική πράξη. Σήμερα οι οδηγίες για την χρήση αντιρετροϊκών φαρμάκων σε λοίμωξη από τον ιό HIV-1 συστήνουν τον έλεγχο του HLA-B*5701 πριν την έναρξη χορήγησης αβακαβίρης.² Οι ασθενείς που είναι θετικοί αποκλείονται από τη συνταγογράφηση αβακαβίρης και το αποτέλεσμα θα πρέπει να καταγράφεται στο ατομικό ιστορικό του ασθενούς ως αλλεργία στην αβακαβίρη.² Ωστόσο, επειδή το αρνητικό αποτέλεσμα δεν αποκλείει απόλυτα την πιθανότητα ABC-HSR, η κλινική επαγρύπνηση παραμένει η πρώτη γραμμή προστασίας από τις δυσμενείς συνέπειες της αντίδρασης υπερευαισθησίας από αβακαβίρη.

Ο συσχετισμός μεταξύ του HLA-B*5701 και της ABC-HSR αποτελεί ένα από τα καλύτερα παραδείγματα συσχέτισης γονιδιώματος - φαινότυπου και αποδεικνύει τη σημαντική θέση που κατέχει η φαρμακογενετική επιστήμη στη σύγχρονη ιατρική. Χάρη στη μεγάλη ανάπτυξη των μοριακών τεχνικών και την ολοένα αυξανόμενη γνώση πάνω στη δομή, τη σύνθεση και τη λειτουργία του ανθρώπινου γονιδιώματος υπάρχουν οι δυνατότητες για έρευνα και αναγνώριση όλο και περισσότερων φαρμακογενετικών δεικτών, που θα αναβαθμίσουν την κλινική πράξη.

B*5701



Image from Solberg et al. (2008) – see www.pyropop.org/popdata for more info.

Εικόνα 1.

Το HLA-B*5701 αλληλόμορφο χαρακτηρίζεται από διαφορετική συχνότητα γεωγραφικής - εθνικής κατανομής, με πολύ χαμηλή εμφάνιση στη μαύρη φυλή (που αποτελεί και τον κύριο πληθυσμό στόχο της αντιρετροϊκής θεραπείας). Η ABC-HSR επίσης εμφανίζεται σε χαμηλότερη συχνότητα στη μαύρη φυλή και για το λόγο αυτό ήταν δύσκολη η μελέτη συσχετισμών μεταξύ ABC-HSR και HLA-B*5701, αφού αυτό θα απαιτούσε τεράστιο αριθμό δείγματος. Το πρόβλημα λύθηκε από το Saag και συνεργάτες, όταν χρησιμοποιήθηκαν αναδρομικά δεδομένα για να συλλεχθεί ικανός αριθμός περιπτώσεων ABC-HSR.

Summary

HLA-B*5701: a genetic marker with clinical utility* and an example of pharmacogenetics research methodology.

* Prevention of abacavir hypersensitivity reaction syndrome.

Babali Sofia, Goulas Antonis

Abstract:

Abacavir is an antiretroviral agent that has multiple advantages and a significant weakness: the abacavir hypersensitivity reaction syndrome (ABC-HSR), which is characterized by an increased possibility of a fatal outcome in case abacavir is restarted. The problem, until recently, used to be major because there was no way to predict which patients were at risk of developing ABC-HSR. For this reason, and in addition to the fact that a genetic predisposition was assumed, solutions were searched through pharmacogenetics. The first investigations carried out sought for biomarkers throughout the MHC

region and, subsequently, a whole genome strategy was approached. The genetic marker found, i.e. HLA-B*5701, was then confirmed by multiple studies about its sensitivity, predictive value and generalizability across different ethnicities. Currently HLA-B*5701 screening has clinical utility and most guidelines for antiretroviral treatment recommend that a screening for HLA-B*5701 should be held before starting abacavir.

Key Words:

abacavir (ABC), hypersensitivity reaction syndrome, pharmacogenetics, HLA-B*5701.

Βιβλιογραφία

1. Sivasubramanian G, Frempong-Manso E, Macarthur RD. Abacavir/lamivudine combination in the treatment of HIV: a review. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2010 Mar 3;6:83-94. PMID: 20234788

2. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. January 10, 2011; 1–166. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed Jan 22, 2011
3. Drusano GL, Bilello PA, Symonds WT, Stein DS, McDowell J, Bye A, Bilello JA. Pharmacodynamics of abacavir in an in vitro hollow-fiber model system. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002 Feb;46(2):464-70. PMID: 11796359
4. Hetherington S, McGuirk S, Powell G, Cutrell A, Naderer O, Spreen B, Lafon S, Pearce G, Steel H. Hypersensitivity reactions during therapy with the nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir. *Clin Ther.* 2001 Oct;23(10):1603-14. PMID: 11726000
5. Clay PG. The abacavir hypersensitivity reaction: a review. *Clinical therapeutics.* 2002 Oct;24(10):1502-14. PMID: 12462283
6. Cutrell AG, Hernandez JE, Fleming JW, Edwards MT, Moore MA, Brothers CH, Scott TR. Updated clinical risk factor analysis of suspected hypersensitivity reactions to abacavir. *Ann Pharmacother.* 2004 Dec;38(12):2171-2. Epub 2004 Nov 9. PMID: 15536137
7. Escaut L, Liotier JY, Albengres E, Cheminot N, Vittecoq D.. Abacavir rechallenge has to be avoided in case of hypersensitivity reaction. *AIDS.* 1999 Jul 30;13(11):1419-20. PMID: 10449301
8. Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin AM, Moore C, Sayer D, Castley A, Mamotte C, Maxwell D, James I, Christiansen FT. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet.* 2002 Mar 2;359(9308):727-32. PMID: 11888582
9. Peyrieère H, Nicolas J, Siffert M, Demoly P, Hillaire-Buys D, Reynes J. Hypersensitivity related to abacavir in two members of a family. *Ann Pharmacother.* 2001 Oct;35(10):1291-2. PMID: 11675863
10. Tozzi V. Pharmacogenetics of antiretrovirals. *Antiviral Research.* 2010 Jan;85(1):190-200. Epub 2009 Sep 8. PMID: 19744523
11. Γούλας Α, Φιδάνη Λ. Φαρμακογενετική: Νεότερα δεδομένα και κλινικές εφαρμογές. *Ελληνική Ιατρική* 2002, 68, 1-6: 38-45
12. Kwon JM, Goate AM. The candidate gene approach. *Alcohol Research & Health: the journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism.* 2000;24(3):164-8. PMID: 11199286
13. Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, Shortino D, Baker KL, Spreen W, Lai E, Davies K, Handley A, Dow DJ, Fling ME, Stocum M, Bowman C, Thurmond LM, Roses AD. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet.* 2002 Mar 30;359(9312):1121-2. PMID: 11943262
14. Hughes AR, Mosteller M, Bansal AT, Davies K, Haneline SA, Lai EH, Nangle K, Scott T, Spreen WR, Warren LL, Roses AD; CNA30027 Study Team; CNA30032 Study Team. Association of genetic variations in HLA-B region with hypersensitivity to abacavir in some, but not all, populations. *Pharmacogenomics.* 2004 Mar;5(2):203-11. PMID: 15016610
15. Hughes AR, Spreen WR, Mosteller M, Warren LL, Lai EH, Brothers CH, Cox C, Nelsen AJ, Hughes S, Thorborn DE, Stancil B, Hetherington SV, Burns DK, Roses AD. Pharmacogenetics of hypersensitivity to abacavir: from PGx hypothesis to confirmation to clinical utility. *Pharmacogenomics J.* 2008 Dec;8(6):365-74. Epub 2008 Mar 11. PMID: 18332899
16. Martin AM, Nolan D, Gaudieri S, Almeida CA, Nolan R, James I, Carvalho F, Phillips E, Christiansen FT, Purcell AW, McCluskey J, Mallal S. Predisposition to abacavir hypersensitivity conferred by HLA-B*5701 and a haplotypic Hsp70-Hom variant. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Mar 23;101(12):4180-5. Epub 2004 Mar 15. PMID: 15024131
17. Shear NH, Milpied B, Bruynzeel DP, Phillips EJ. A review of drug patch testing and implications for HIV clinicians. *AIDS.* 2008 May 31;22(9):999-1007. PMID: 18520343
18. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, Jägel-Guedes E, Rugina S., Kozyrev O, Cid JF, Hay P, Nolan D, Hughes S, Hughes A, Ryan S, Fitch N, Thorborn D, Benbow A; PREDICT-1 Study Team. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med.* 2008 Feb 7;358(6):568-79. PMID: 18256392
19. Saag M, Balu R, Phillips E, Brachman P, Martorell C, Burman W, Stancil B, Mosteller M, Brothers C, Wannamaker P, Hughes A, Sutherland-Phillips D, Mallal S, Shaefer M. High sensitivity of human leukocyte antigen-b*5701 as a marker for immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients. *Clin Infect Dis.* 2008 Apr 1;46(7):1111-8. PMID: 18444831.