

UGT2B7-ENTSYYMIN VAIKUTUS PROPOFOLIN FARMAKOKINETIIKKAAN VASTASYNTYNEILLÄ

Matias Rantanen^{1,2}, Jaana Repo^{1,3}, Sofia Khan⁴, Johannes Smolander⁴, Minna Niemelä⁵, Mikko Neuvonen⁶, Riikka Lund⁵, Mikko Niemi⁶, Laura L Elo⁴, Hanna Soukka³, Teijo Saari^{1,2}

¹Anestesiologia ja tehoahoito, Turun yliopisto, ²Toimenpide-, teho- ja kivunhoitopalvelujen toimialue, Tyks, ³Lasten ja nuorten klinikka, Tyks, ⁴Medical Bioinformatics Centre, Turun Biotekniikan keskus, Turun yliopisto ja Åbo Akademi, ⁵Finnish Functional Genomics Centre, Turun Biotekniikan keskus, Turun yliopisto ja Åbo Akademi, ⁶Kliinisen farmakologian osasto, Helsingin yliopisto.

► **Tutkimuksen tarkoitus.** Propofolia käytetään vastasyntyneiden teho-osastoilla sedaatioissa ennen kivuliaita toimenpiteitä (esim. intubaatio). Lääkkeen farmakokinetiikkaan vaikuttavia geneettisiä tekijöitä ei ole selvitetty aiemmin, ja annostelu perustuu tällä hetkellä lähinnä empiiriseen kokemukseen. Selvitimme propofolin farmakokineettisten muuttujien assosiaatiota genomisiin tekijöihin.

Aineisto ja menetelmät. Rekrytoimme 40 vastasyntyntä, joille annosteltiin propofolia. Potilaiden mediaani (vaihteluväli) post-menstruaalinen ikä oli 32,8 (22,9–42,5) viikkoa. Propofolin annostelu perustui hoitavan lääkärin kliiniseen arvioon (keskimäärin 2 mg/kg). Lääkkeen annostelun jälkeen potilaista kerättiin 24 tunnin ajan kliinisen näytteenoton yhteydessä 165 verinäytettä (10 µl) pitoisuusmäärytyksiä (HPLC-MS/MS) varten. Myöhemmin hoitajakson aikana osasta potilaita (n = 20) otettiin yksi verinäyte genomien eksomisekvensointia varten (Illumina® TruSeq® Rapid Exome Library Prep Kit). Lääkeaineepitoisuuksien avulla rakennettiin farmakometrinen populaatiomalli käyttäen NONMEM-ohjelmaa (NONMEM®, ICON Development Solutions)¹. Mallin avulla simuloitiin tilamalleista riippumattomat farmakokineettiset muuttujat (huippupitoisuus ja altistuma). Geenivariantit tunnistettiin GATK- ja VarScan-menetelmillä^{2,3},

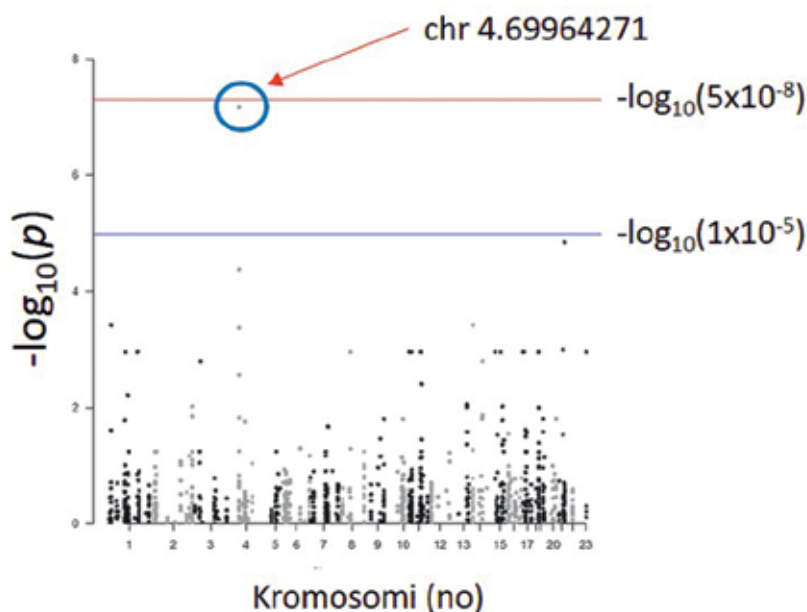
genomin assosiaatioanalyysi tehtiin Plink-ohjelmalla⁴ käyttäen lineaarista regressiota, ja false discovery ratea kontrolloitiin Benjamini-Hochbergin proseduurilla.

Tulokset. Lääkemetaboliaan osallistuvan faasi II -entsyymin, UGT2B7:n yhden nukleotidin muunnos (c.372A>G, p.Arg124Arg, rs28365063) assosioitui vastasyntyneillä merkittävästi propofolin huippupitoisuuteen (kuva 1). GG-genotyypin omaavilla huippupitoisuus oli kuusinkertainen AA-genotyypin verrattuna ja AG-genotyypillä nelinkertainen.

Johtopäätökset. UGT2B7:n polymorfismi näyttäisi altistavan vastasyntyneen huomattavan korkealle propofolin huippupitoisuuksille. Tulos vaatii vielä prospektiivisen validoinnin ennen kuin sitä voidaan käyttää lääkeannostelumalleissa kovariaattina. ■

Viitteet

1. Beal, S. 1989–2009 Icon Development Solutions, Ellicott City, MD, USA, 2009.
2. Van der Auwera et al. Curr Protoc Bioinformatics. 2013;43:11.10.1-33.
3. Koboldt et al. Genome Res. 2012;22:568-76.
4. Purcell et al. Am J Hum Genet. 2007; 81(3):559-75.



Kuva 1. Mallinnettujen propofolin huippupitoisuuksien assosiaatioanalyysin tulokset ns. manhattan-kuvaajana. Kukin piste kuvaa geenipolymorfiaa (SNP) ja sijoittumista kromosomistoon ja assosiaation voimakkuutta. Vaakaviivat osoittavat tilastollisesti merkitsevien erojen rajoja.