



ΔΗΜΟΚΡΙΤΕΙΟ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΘΡΑΚΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΚΛΙΝΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ»

# ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΩΝ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ *SLCO1B1* ΤΟΥ ΜΕΤΑΦΟΡΕΑ ΟΡΓΑΝΙΚΩΝ ΑΝΙΟΝΤΩΝ ΟΑΤΡ1Β1 ΣΤΗΝ ΥΠΟΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΣΤΑΤΙΝΩΝ

Ευσταθία Γιαννακοπούλου

Επιβλέπων:

**Δρ. Ευάγγελος Μανωλόπουλος**

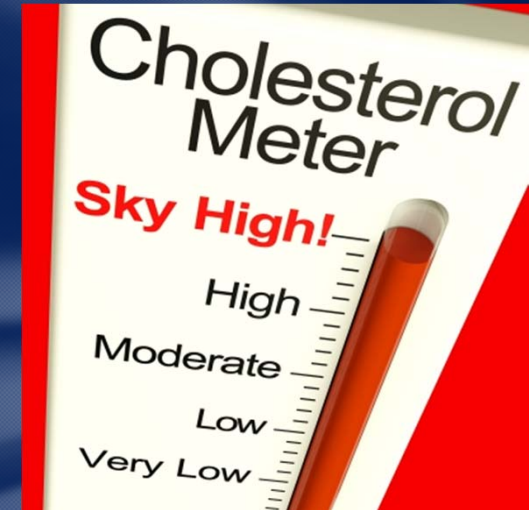
Αν. Καθηγητής Φαρμακολογίας

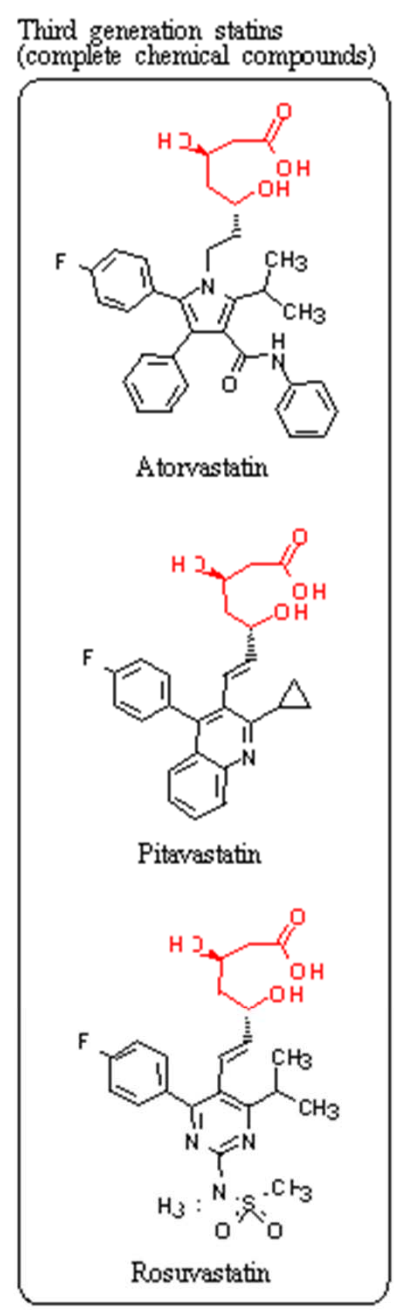
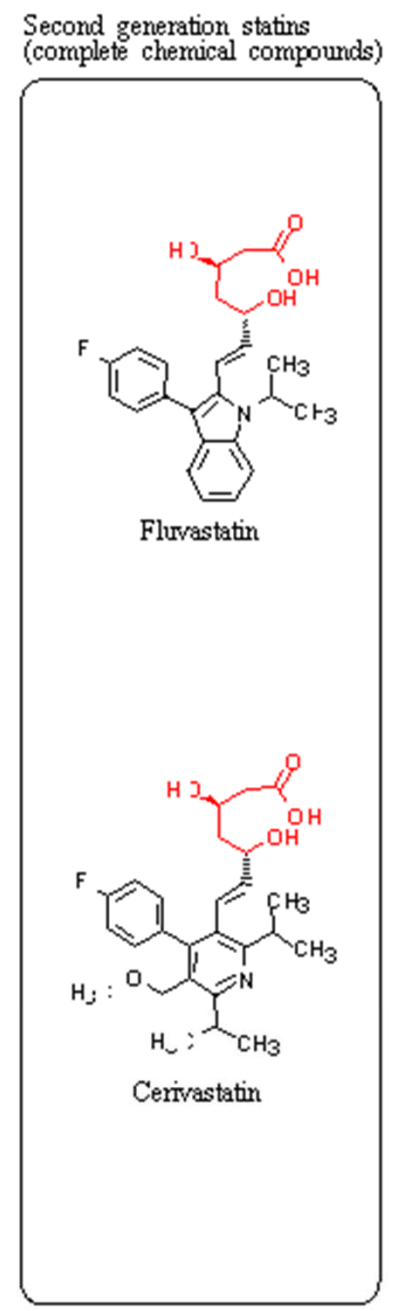
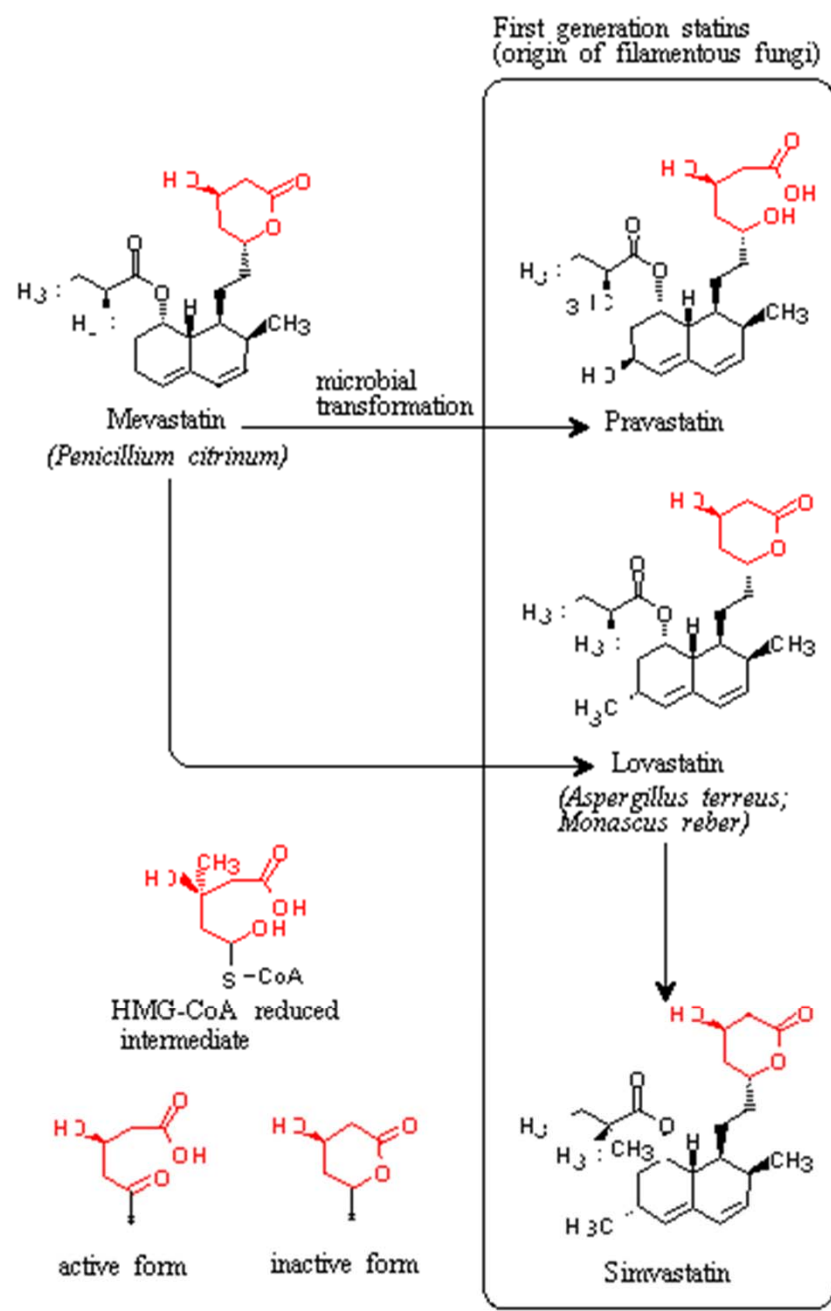
Εργαστήριο Φαρμακολογίας, Τμήμα Ιατρικής ΔΠΘ,

Αλεξανδρούπολη, Φεβρουάριος 2013

# ΣΤΑΤΙΝΕΣ

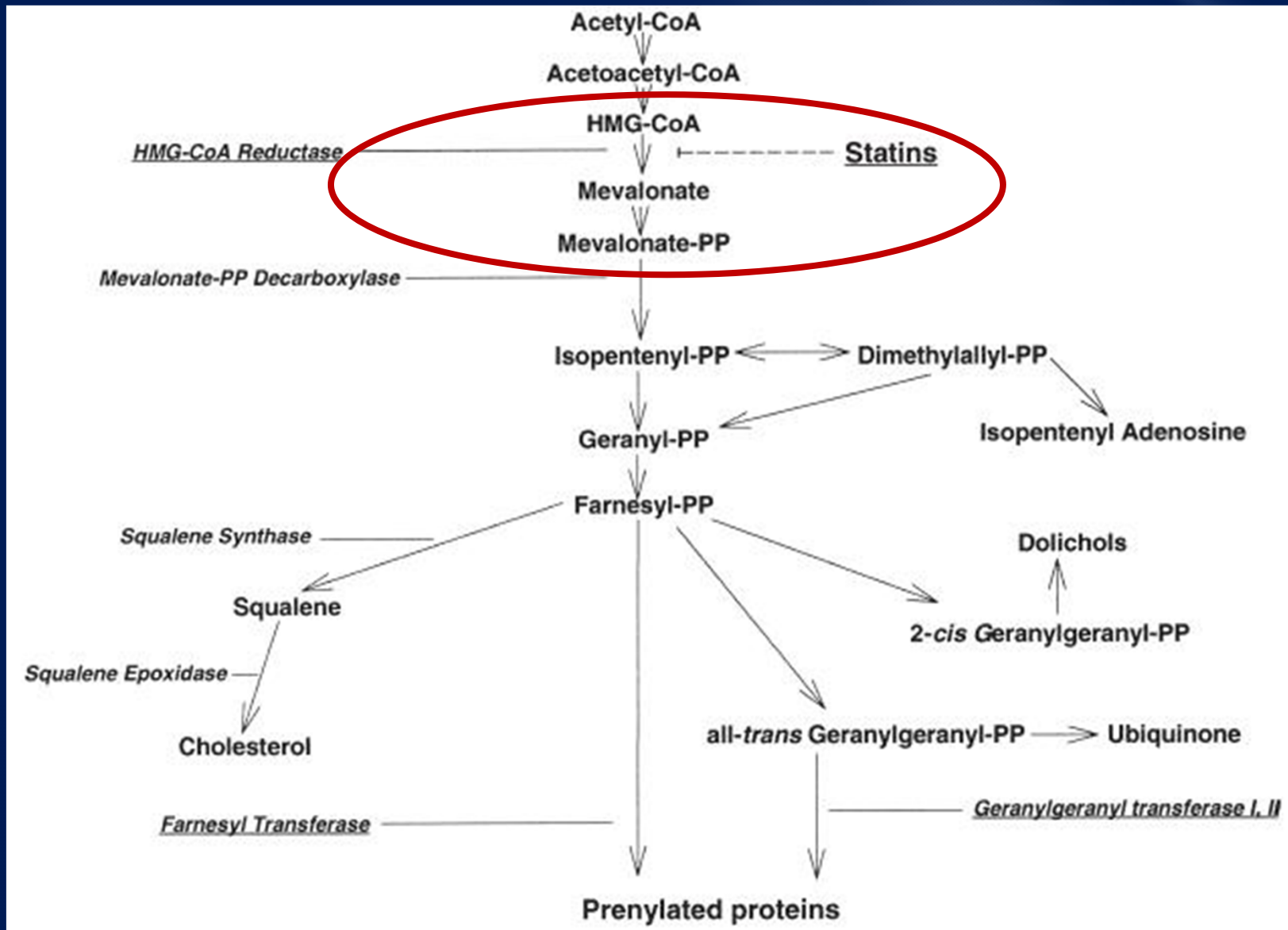
- ✓ Φάρμακα για την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας
- ✓ ↓ σύνθεση χοληστερόλης
- ✓ ↑ υποδοχέων LDL, ↑ εισροής χοληστερόλης από το πλάσμα
- ✓ ↓ LDL (30-55%), ↓ τριγλυκεριδίων (20-30%), ↓ VLDL
- ✓ Πλειοτροπικές δράσεις
- ✓ Χαμηλά επίπεδα χοληστερόλης ↔ Μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου
- ✓ ↓ Επίπτωσης στεφανιαίας νόσου (25-60%)







# ΣΤΑΤΙΝΕΣ: Μηχανισμός δράσης



# Στατίνες & Ανταπόκριση

- ✓ Σημαντικές ευεργετικές επιδράσεις **ΑΛΛΑ** και ανεπιθύμητες ενέργειες (μυϊκοί πόνοι, ραβδομυόλυση)
- ✓ Σημαντική ποικιλομορφία ανάμεσα στους ασθενείς όσο αφορά την ανταπόκριση
- ✓ Στη θεραπεία με στατίνες η μείωση της LDL-χοληστερόλης σε φαινομενικά παρόμοιους ασθενείς που ακολουθούν την ίδια φαρμακευτική αγωγή ποικίλει από <5% έως >60%
- ✓ Η ποικιλομορφία στην ανταπόκριση μπορεί να οφείλεται σε ποικίλους παράγοντες
- ✓ Γενετικοί παράγοντες

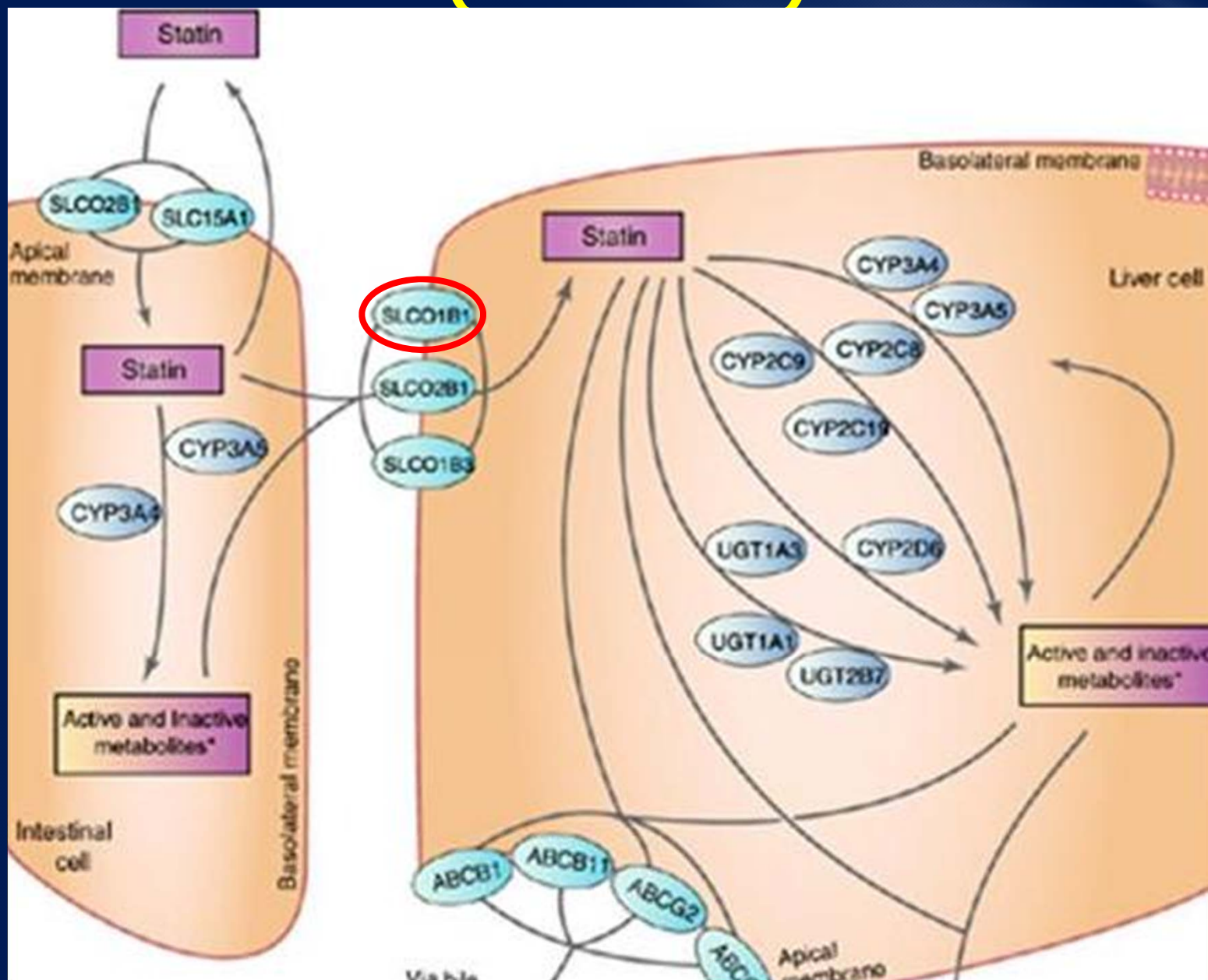
# Μεταφορέας οργανικών ανιόντων 1B1 (OATP1B1)

Μεταφέρει τα  
φάρμακα  
υποστρώματα σε  
ηπατοκύτταρα

OATP	Substrate
OATP1B1	Atorvastatin
	Atrasentan
	Benzylpenicillin
	Bosentan
	Caspofungin
	Cerivastatin
	Enalapril
	Ezetimibe glucuronide
	Fexofenadine
	Fluvastatin
	Methotrexate
	Olmesartan
	Pitavastatin
	Pravastatin
	Rifampicin
	Rosuvastatin
	SN-38
	Temocapril
	Troglitazone sulfate
	Valsartan



# Μεταφορέας οργανικών ανιόντων 1B1 (OATP1B1)



*The* NEW ENGLAND  
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 21, 2008

VOL. 359 NO. 8

*SLCO1B1* Variants and Statin-Induced Myopathy —  
A Genomewide Study

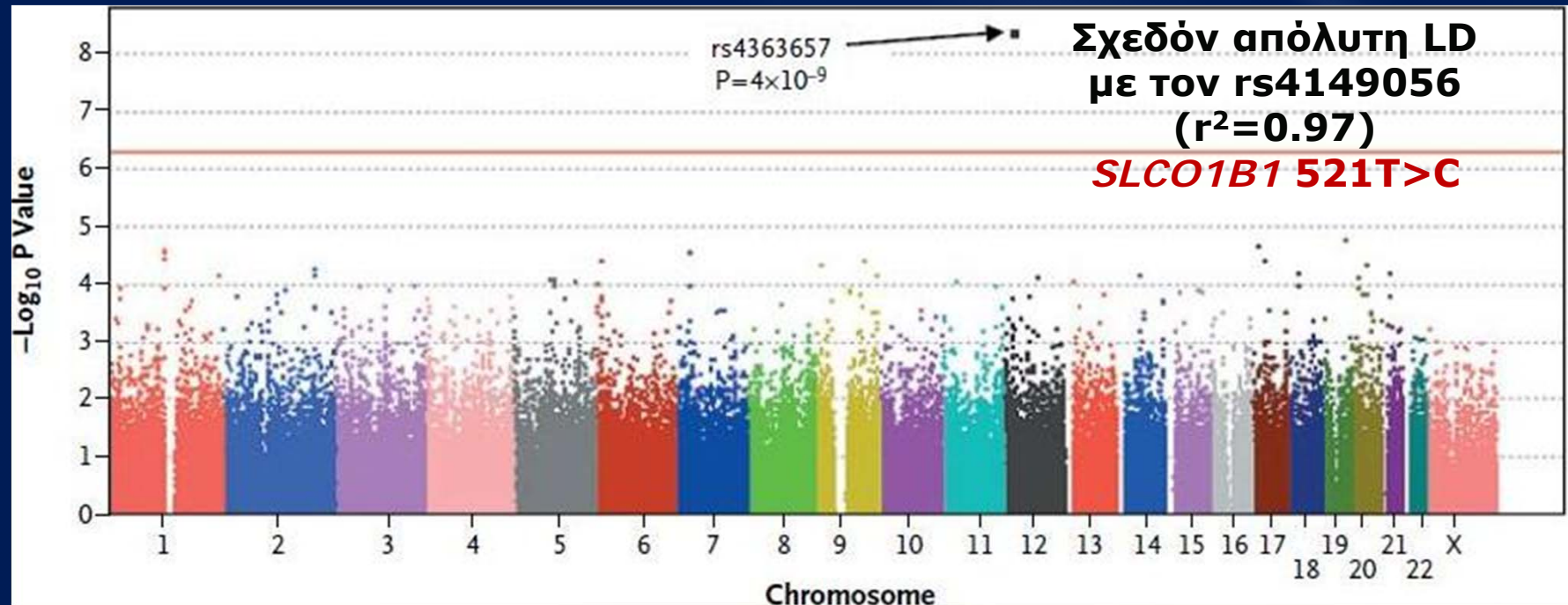
The SEARCH Collaborative Group\*

**CONCLUSIONS**

We have identified common variants in *SLCO1B1* that are strongly associated with an increased risk of statin-induced myopathy. Genotyping these variants may help to achieve the benefits of statin therapy more safely and effectively. (Current Controlled Trials number, ISRCTN74348595.)



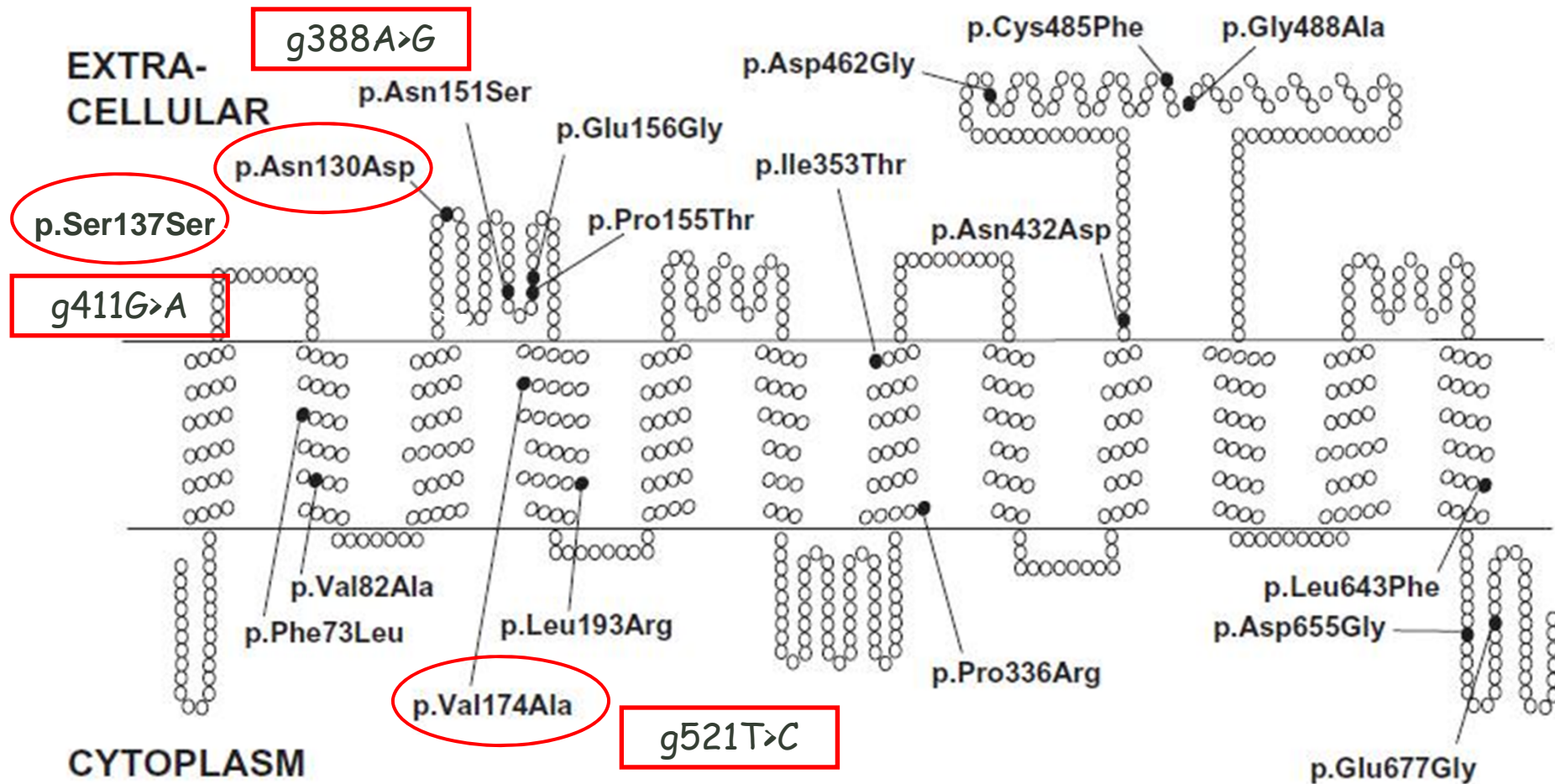
# SLCO1B1 & Μυοπάθεια



The SEARCH Collaborative Group, *N Engl J Med* (2008);359:789-99

- Άτομα που έλαβαν 80mg σιμβαστατίνης και εμφάνισαν μυοπάθεια
- Αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης για μυοπάθεια στα ομόζυγα άτομα CC συγκριτικά με τους TT [OR=16.9, 95%C.I:4.7-61.1]
- >60% των περιστατικών μυοπάθειας αποδώθηκε στο C αλληλόμορφο
- Επιβεβαίωση αποτελεσμάτων σε δόση 40mg σιμβαστατίνης

# Πολυμορφισμοί του μεταφορέα OATP1B1





# Σκοπός της εργασίας

- ο προσδιορισμός της συχνότητας των πολυμορφισμών *SLCO1B1* 388A>G, 411G>A και 521T>C στον ελληνικό πληθυσμό καθώς και η σύγκρισή τους με άλλους καυκάσιους πληθυσμούς
- η διερεύνηση της συσχέτισης των πολυμορφισμών με την ανταπόκριση στην υπολιπιδαιμική θεραπεία σε ενήλικα άτομα που λαμβάνουν σιμβαστατίνη και ατορβαστατίνη αλλά και σε παιδιά με οικογενή υπερχοληστερολαιμία που λαμβάνουν θεραπεία ατορβαστατίνης



# Ομάδες Ασθενών

Συνολικά 538 άτομα Ελληνικής καταγωγής

↩ Υπολιπιδαιμική θεραπεία με στατίνες

## ΟΜΑΔΑ 1

- ❖ 212 άτομα
- ❖ 61.8% άνδρες
- ❖ Μέση ηλικία 55±14 έτη
- ❖ BMI: 26.1±3.7
- ❖ Θεραπεία με **ατορβαστατίνη** (5-80mg)

## ΟΜΑΔΑ 2

- ❖ 202 άτομα
- ❖ 64.8% άνδρες
- ❖ 59±12 έτη
- ❖ BMI: 27.5±3.8
- ❖ Θεραπεία με **σιμβαστατίνη** (10-80mg)

## ΟΜΑΔΑ 3

- ❖ 124 παιδιά & έφηβοι με οικογενή υπερχοληστερολαιμία
- ❖ 50% αγόρια
- ❖ 9.5±3.3 έτη
- ❖ BMI: 17.8±3.3
- ❖ Θεραπεία με **ατορβαστατίνη** (5-80mg)

# Μέθοδοι

- ❖ Απομόνωση γενωμικού DNA από ολικό αίμα
- ❖ Γονοτύπηση των πολυμορφισμών *SLCO1B1* 388A>G, 411G>A και 521T>C με τη μέθοδο PCR-RFLP
- ❖ Καταγραφή λιπιδαιμικών παραμέτρων (TC, LDL-C, TG, HDL-C) πριν την έναρξη της θεραπείας και 6 μήνες μετά

# Συχνότητες πολυμορφισμών

Γονότυποι	n (%)	95% CI	Αλληλόμορφα	n (%)	95% CI
<b>OATP1B1 388A&gt;G</b>			<b>OATP1B1 388A&gt;G</b>		
AA	160 (30.5)	26.71-34.58	A	585 (55.8)	52.80-58.81
AG	265 (50.6)	46.30-54.84	<b>G</b>	<b>463 (44.2)</b>	41.19-47.20
GG	99 (18.9)	15.72-22.41			
	N=524			N=1048	
<b>OATP1B1 411G&gt;A</b>			<b>OATP1B1 411G&gt;A</b>		
GG	360 (68.7)	64.64-72.56	G	861 (82.2)	79.75-84.38
GA	141 (26.9)	23.25-30.83	<b>A</b>	<b>187 (17.8)</b>	15.62-20.25
AA	23 (4.4)	2.88-6.40			
	N=524			N=1048	
<b>OATP1B1 521T&gt;C</b>			<b>OATP1B1 521T&gt;C</b>		
TT	362 (69.1)	65.03-72.93	T	874 (83.4)	81.05-85.56
TC	150 (28.6)	24.88-32.61	<b>C</b>	<b>174 (16.6)</b>	14.44-18.95
CC	12 (2.3)	1.26-3.85			
	N=524			N=1048	



# Ομάδα 1: Λιπιδαιμικές Παράμετροι

	<i>SLCO1B1</i> 388A>G			P Value
<b>TC</b>	<b>AA(N=77)</b>	<b>AG (N=95)</b>	<b>GG (N=29)</b>	
Αρχική TC	281.4±47.0	284.0±49.8	288.4±43.2	NS
TC (6 μήνες ατορβ)	182.9±33.7	184.8±47.0	181.4±32.9	NS
Μείωση (6 μήνες ατορβ)	-98.5±41.3	-99.2±50.4	-106.9±42.8	NS
% Μείωση	-34.5±10.7	-34.4±13.4	-36.3±11.7	NS
<b>LDL-C</b>	<b>AA(N=77)</b>	<b>AG (N=95)</b>	<b>GG (N=29)</b>	
Αρχική LDL-C	198.2±43.9	198.6±54.2	203.2±44.9	NS
LDL-C (6 μήνες ατορβ)	111.2±29.9	112.9±43.9	111.9±37.6	NS
Μείωση (6 μήνες ατορβ)	-87.0±36.4	-85.7±48.0	-91.2±44.6	NS
% Μείωση	-42.7±13.5	-41.8±16.8	-43.7±17.4	NS
<b>TG</b>	<b>AA(N=77)</b>	<b>AG (N=95)</b>	<b>GG (N=29)</b>	
Αρχική TG	181.8±114.7	194.5±174.4	168.0±140.1	NS
TG (6 μήνες ατορβ)	123.2±63.1	121.4±59.7	102.7±35.8	NS
Μείωση (6 μήνες ατορβ)	-58.6±94.4	-73.1±137.4	-65.4±136.2	NS
% Μείωση	-22.3±41.3	-23.2±30.9	-22.9±32.6	NS
<b>HDL-C</b>	<b>AA(N=77)</b>	<b>AG (N=94)</b>	<b>GG (N=28)</b>	
Αρχική HDL-C	47.5±14.2	47.2±13.3	51.0±20.1	NS
HDL-C (6 μήνες ατορβ)	46.7±14.2	48.0±13.1	50.7±18.1	NS
Μεταβολή (6 μήνες ατορβ)	-0.8±10.2	0.8±11.6	-0.4±8.1	NS
% Μεταβολή	10.4±102.1	55.5±29.3	2.2±17.4	NS

# Ομάδα 1: Λιπιδαιμικές Παράμετροι

	<i>SLCO1B1 411 G&gt;A</i>		<b>P Value</b>
<b>TC</b>	<b>GG (N=141)</b>	<b>GA+AA(N=60)</b>	
Αρχική TC	282.2±47.1	286.8±49.3	NS
TC (6 μήνες ατορβα)	182.7±32.4	185.6±54.8	NS
Μείωση (6 μήνες ατορβα)	-99.5±44.1	-101.2±50.3	NS
% Μείωση	-34.4±11.5	-35.0±13.8	NS
<b>LDL-C</b>	<b>GG (N=141)</b>	<b>GA+AA(N=60)</b>	
Αρχική LDL-C	196.5±48.2	203.2±51.3	NS
LDL-C (6 μήνες ατορβα)	110.4±30.6	116.2±51.0	NS
Μείωση (6 μήνες ατορβα)	-86.1±42.0	-87.0±46.9	NS
% Μείωση	-42.2±15.1	-42.2±17.3	NS
<b>TG</b>	<b>GG (N=141)</b>	<b>GA+AA(N=60)</b>	
Αρχική TG	188.3±150.6	180.1±143.6	NS
TG (6 μήνες ατορβα)	123.1±65.6	112.2±37.9	NS
Μείωση (6 μήνες ατορβα)	-65.2±116.0	-68.0±134.8	NS
% Μείωση	-23.1±35.8	-21.6±33.8	NS
<b>HDL-C</b>	<b>GG (N=140)</b>	<b>GA+AA(N=59)</b>	
Αρχική HDL-C	48.0±15.4	47.6±13.1	NS
HDL-C (6 μήνες ατορβα)	47.9±15.0	47.8±12.6	NS
Μεταβολή (6 μήνες ατορβα)	-0.1±11.1	0.2±9.4	NS
% Μεταβολή	8.8±78.3	2.7±21.6	NS

# Ομάδα 1: Λιπιδαιμικές Παράμετροι

	<i>SLCO1B1 521T&gt;C</i>		P Value
	TT (N=144)	TC+CC (N=67)	
<b>TC</b>			
Αρχική TC	286.1±55.3	283.3±38.2	NS
TC (6 μήνες ατορβ)	186.2±46.3	183.2±32.2	NS
Μείωση (6 μήνες ατορβ)	-99.9±48.6	-100.1±38.0	NS
% Μείωση	-34.2±12.5	-34.7±11.2	NS
<b>LDL-C</b>	<b>TT (N=144)</b>	<b>TC+CC (N=67)</b>	
Αρχική LDL-C	199.3±55.2	201.8±42.9	NS
LDL-C (6 μήνες ατορβ)	114.3±42.9	112.2±33.0	NS
Μείωση (6 μήνες ατορβ)	-85.0±44.3	-89.6±39.8	NS
% Μείωση	-41.4±15.7	-43.2±15.1	NS
<b>TG</b>	<b>TT (N=144)</b>	<b>TC+CC (N=67)</b>	
Αρχική TG	194.9±156.8	165.1±115.9	NS
TG (6 μήνες ατορβ)	126.2±62.7	109.6±50.2	NS
Μείωση (6 μήνες ατορβ)	-68.6±127.8	-55.4±98.3	NS
% Μείωση	-21.7±36.7	-24.2±29.6	NS
<b>HDL-C</b>	<b>TT (N=143)</b>	<b>TC+CC (N=66)</b>	
Αρχική HDL-C	47.8±15.4	48.2±13.1	NS
HDL-C (6 μήνες ατορβ)	47.0±14.9	49.4±12.7	NS
Μεταβολή (6 μήνες ατορβ)	-0.8±10.3	1.2±10.9	NS
% Μεταβολή	6.4±76.9	5.8±27.1	NS



# Ομάδα 2: Λιπιδαιμικές Παράμετροι

ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΠΟΥ ΕΛΑΒΑΝ ΣΙΜΒΑΣΤΑΤΙΝΗ	<i>SLCO1B1 388A&gt;G</i>			P Value
<b>HDL-C</b>	AA(N=43)	AG(N=96)	GG (N=39)	
Αρχική τιμή	50.4±13.8	46.7±12.2	50.3±11.0	NS
6 μήνες σιμβ	50.3±12.2	49.2±12.7	47.9±9.5	NS
Μεταβολή (6 μήνες σιμβ)	-0.1±10.4	2.5±9.8	-2.4±6.0	<b>0.01</b>
% Μεταβολή (6 μήνες σιμβ)	2.6±21.5	7.7±22.4	-3.8±12.3	<b>0.015</b>

ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΠΟΥ ΕΛΑΒΑΝ ΣΙΜΒΑΣΤΑΤΙΝΗ	<i>SLCO1B1 52IT&gt;C</i>		P Value
<b>HDL-C</b>	TT (N=117)	TC+CC (N=51)	
Αρχική τιμή	48.4±12.3	46.3±11.2	NS
6 μήνες σιμβ	48.4±11.3	49.6±13.3	NS
Μεταβολή (6 μήνες σιμβ)	0.0±9.8	3.3±8.3	<b>0.009</b>
% Μεταβολή (6 μήνες σιμβ)	2.8±22.5	8.3±17.4	<b>0.01</b>

Διόρθωση για τις παραμέτρους: **αρχική τιμή HDL-C, ηλικία, φύλο, BMI , δόση στατίνης**

	<b>Μεταβλητές</b>	<b>B</b>	<b>SE</b>	<b>PValue</b>	<b>95% CI</b>
<b>HDL-C (6 μήνες θεραπείας)</b>	Αρχική τιμή HDL-C	-0.348	0.062	<0.001	-0.470,-0.225
<b>% Μεταβολή HDL-C</b>	OATP1B1 388A>G	-4.963	2.391	0.04*	-9.691,-0.236
	Αρχική τιμή HDL-C	-0.031	0.136	<0.001	-1.107,-0.569


\* Bonferroni correction, P<0.017

# Ομάδα 1: Συχνότητες αλληλομόρφων ανά δόση

	Δόση Ατορβαστατίνης		
	5-10mg	20mg	40-80mg
<b>OATP1B1 388G- (N=77)</b>	21 (27.3%)	35 (45.6%)	21 (27.3%)
<b>OATP1B1 388G+ (N=117)</b>	53 (45.3%)	44 (37.6%)	20 (17.1%)
<b>P Value</b>	<b>0.031</b>		
<b>OATP1B1 411A- (N=136)</b>	49 (36.0%)	58 (42.7%)	29 (21.3%)
<b>OATP1B1 411A+ (N=58)</b>	25 (43.1%)	21 (36.2%)	12 (20.7%)
<b>P Value</b>	NS		
<b>OATP1B1 521C- (N=139)</b>	55 (39.6%)	51 (36.7%)	33 (23.7%)
<b>OATP1B1 521C+ (N=65)</b>	21 (32.3%)	34 (52.3%)	10 (15.4%)
<b>P Value</b>	NS		



# Συμπεράσματα

Στον Ελληνικό πληθυσμό οι συχνότητες των αλληλομόρφων *SLC01B1* 388G, 411A και 521C ανέρχονται σε 44.2%, 17.8%, 16.6%   
*ΣΕ ΣΥΜΦΩΝΙΑ ΜΕ ΑΛΛΟΥΣ ΚΑΥΚΑΣΙΟΥΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥΣ*

Οι πολυμορφισμοί *SLC01B1* 388A>G, 411G>A και 521T>C δε φάνηκε να επηρεάζουν την ανταπόκριση των ασθενών στην αγωγή με στατίνες

Εθνικότητα	Στατίνη	Επίδραση γονότυπου σε λιπιδαιμικές παράμετρους	Βιβλιογραφική Πηγή
Καυκάσιοι (N=601)	Σιμβ 40mg Ροσουβ 10mg	ΚΑΜΙΑ ΕΠΙΔΡΑΣΗ του 521T>C στην LDL-C	(Bailey <i>et al.</i> , 2010)
Καυκάσιοι (N=16660)	<b>Σιμβ 40mg</b>	↓ Ανταπόκριση <b>LDL-C</b> (C αλληλόμορφο, P<0.001) TC,HDL-C,TG:ΚΑΜΙΑ ΕΠΙΔΡΑΣΗ	(Link <i>et al.</i> , 2008)
Βραζιλιάνοι (N=136)	<b>Ατορβ 10mg</b>	↑ Ανταπόκριση <b>LDL-C</b> (388G αλληλόμορφο, P=0.034) ΚΑΜΙΑ ΕΠΙΔΡΑΣΗ του 521T>C	(Rodrigues <i>et al.</i> , 2011)
Βραζιλιάνοι (N=216)	<b>Σιμβ 20mg</b>	↑ Ανταπόκριση <b>TC, LDL-C</b> (388G αλληλόμορφο, P=0.005) ΚΑΜΙΑ ΕΠΙΔΡΑΣΗ του 521T>C	(Sortica <i>et al.</i> , 2012)
Ιάπωνες (N=66)	<b>Ατορβ Πραβ Σιμβ</b>	↓ Ανταπόκριση <b>TC</b> (TC vs TT, -16.5 vs -22.3%, P<0.05) LDL-C,HDL-C,TG:ΚΑΜΙΑ ΕΠΙΔΡΑΣΗ	(Tahibana-Imori <i>et al.</i> , 2004)
Κινέζοι (N=247)	Σιμβ 40mg Ροσουβ 10mg	ΚΑΜΙΑ ΕΠΙΔΡΑΣΗ 388A>G, 521T>C στην LDL-C	(Hu <i>et al.</i> , 2012)



# Συμπεράσματα

Δεν προέκυψαν αποτελέσματα που θα μπορούσαν να έχουν άμεση κλινική χρησιμότητα

ΟΜΩΣ η συμβολή της φαρμακογενετικής σε κατηγορίες φαρμάκων όπως οι στατίνες μπορεί να αποτελέσει χρήσιμο εργαλείο στα χέρια των κλινικών γιατρών προκειμένου να είναι σε θέση να προβλέπουν την ανταπόκριση των ασθενών και την πιθανότητα εκδήλωσης ΑΕ





# Ευχαριστίες

- ❖ **Ε. Μανωλόπουλος**, Αν. Καθηγητή Φαρμακολογίας, ΔΠΘ
- ❖ **Α. Ταυρίδου**, Επικ. Καθηγήτρια Φαρμακολογίας, ΔΠΘ
- ❖ **Γ. Κολιός**, Καθηγητή Φαρμακολογίας ΔΠΘ
- ❖ **Γ. Ράγια**, Μεταδιδακτορική Ερευνήτρια, Εργαστήριο Φαρμακολογίας, ΔΠΘ
- ❖ **Γ. Κολοβού**, Α' Καρδιολογική Κλινική, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο, Αθήνα
- ❖ **Α. Τσελέπη**, Καθηγητής Βιοχημείας-Κλινικής Χημείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
- ❖ **Ε. Δρογκάρη**, Επίκουρη καθηγήτρια Α' Παιδ. Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Αγ. Σοφία», Π.Ε.Σ.ΠΑ.

