

Johanna Sistonen ja Mikko Niemi

## Onko farmakogeneettisestä tiedosta apua lasten yksilöllisten lääkeannosten määrittämiseen kasvun ja kehityksen aikana?

Perinnöllinen vaihtelu voi vaikuttaa merkittävästi lääkeaineiden tehokkuuteen ja turvallisuuteen lapsilla. Vaikka perinnölliset erot esimerkiksi lääkeaineenvaihdunnan entsyymien ja kuljettajaproteiinien aktiivisuudessa voivat tulla esille jo ensimmäisten elinkuukausien aikana, niiden merkitys lääkevasteen säätelyssä korostuu yleensä vasta myöhemmin proteiinien ilmentymisen saavuttaessa täyden tason. Farmakogeneettistä tietoa voidaan jo hyödyntää esimerkiksi lasten yksilöllistetyssä syöpä- ja antikoagulaatiohoidossa. Elimistön fenotyyppien kehittymistä ja geneettisten tekijöiden merkitystä eri-ikäisillä lapsilla kartoittavat tutkimukset ovat ensiarvoisen tärkeitä, jotta genomitiedon tuomia mahdollisuuksia voidaan hyödyntää laajemmin myös lasten lääkehoidon kehittämisessä.

Yksilöiden välisessä lääkevasteessa voi olla merkittäviä eroja niin aikuisilla kuin lapsillakin. Tähän vaikuttavat monet yksilön fysiologiseen ja patologisten tilanteeseen ja ympäristöön liittyvät tekijät. Yhä enemmän on tunnistettu myös perinnöllisiä tekijöitä, joilla on suuri vaikutus lääkehoidon tehokkuuteen ja turvallisuuteen (1). Lääkevasteeseen vaikuttavia perinnöllisiä yksilöeroja on kuvattu lääkeaineenvaihdunnan entsyymeissä sekä lääkeaineiden kuljettaja- ja kohdeproteiineissa. Näiden lisäksi lääkkeiden aiheuttamille haittavaikutuksille voivat altistaa esimerkiksi yksilöerot immuunijärjestelmän geeneissä. Lisäksi sairauden riskiin tai etenemiseen liittyvät perinnölliset erot voivat vaikuttaa lääkkeiden tehoon. Uusien genomisten teknologioiden kehittyminen on mahdollistanut yhä laajemman perinnöllisten tekijöiden kartoittamisen ja tutkimustiedon hyödyntämisen potilaiden yksilöllistetyssä hoidossa. Tällä hetkellä jo lähes 200 lääkkeen valmisteyhteenvedossa on niiden käyttöä ohjaavaa geneettistä tietoa (2), ja ensimmäiset farmakogeneettiset testit ovat löytäneet tiensä rutiinimaiseen kliniseen käyt-

töön jo yli kymmenen vuotta sitten (3). Suurin osa farmakogeneettisestä tutkimustiedosta on saatu aikuispotilailla tehdyistä tutkimuksista, eikä tätä tietoa voi suoraan soveltaa lasten lääkehoitoon. Lasten lääkevasteeseen vaikuttavat lisäksi fysiologisten prosessien ja lääkeaineenvaihdunnan entsyymien ja kuljettaja- ja kohdeproteiinien kehittyminen ja ilmentyminen. Näiden kehitysprosessien tunteminen on erityisen tärkeää lääkehoidon suunnittelussa vastasyntyneillä ja pienillä lapsilla, joilla elimistön toiminnassa voi tapahtua isojakin muutoksia lyhyellä aikavälillä.

### Lasten lääkevasteen erityispiirteet

Monien fysiologisten tekijöiden muuttuminen lapsen kasvun ja kehityksen aikana vaikuttaa merkittävästi lääkevasteeseen (TAULUKKO 1) (4). Esimerkiksi mahan suurempi pH-arvo ja hitaampi tyhjeneminen vastasyntyneillä ja pienillä lapsilla muuttavat lääkeaineiden imeytymistä vanhempiin lapsiin ja aikuisiin verrattuna. Toisaalta kehon suurempi vesipitoisuus ja plasman lääkeaineita sitovien proteiinien

**TAULUKKO 1.** Lääkeaineiden farmakokinetiikan erityispiirteitä vastasyntyneillä ja pienillä lapsilla (4).

Tekijä	Ero aikuisiin verrattuna	Seuraus	Esimerkilääke
<b>Lääkeaineiden imeytyminen suun kautta annosteltaessa</b>			
Mahan pH	↑	↓ Biologinen hyötyosuus (heikot hapot)	Fenytoiini Fenobarbitaali Gansikloviiri
		↑ Biologinen hyötyosuus (heikot emäkset)	G-penisilliini Ampisilliini Nafilliini
Mahan tyhjenemisnopeus	↓	Hitaampi imeytyminen	Fenobarbitaali Digoksiini Sulfonamidit
Suoliston CYP3A4-aktiivisuus	↓	↑ Biologinen hyötyosuus	Midatsolaami
Suoliston GST-aktiivisuus	↑	↓ Biologinen hyötyosuus	Busulfaani
Suoliston kuljettajaproteiinien aktiivisuus	↓	↓ Biologinen hyötyosuus	Gabapentiini
<b>Lääkeaineiden imeytyminen iholta</b>			
Ihon pintakerroksen kosteus ja kehon pinta-ala suhteessa painoon	↑	↑ Biologinen hyötyosuus	Steroidit
<b>Lääkeaineiden jakautuminen kudoksiin</b>			
Kehon vesipitoisuus	↑	↑ Jakautumistilavuus (hydrofiiliset lääkkeet)	Gentamysiini Linetsolidi Fenobarbitaali Propofoli
		↓ Jakautumistilavuus (lipofiiliset lääkkeet)	Diatsepaami Loratsepaami
Proteiineihin sitoutuminen	↓	↑ Lääkeaineiden vapaa osuus	Sulfonamidit
<b>Lääkeaineiden metabolia maksassa</b>			
I vaiheen entsyymien aktiivisuus	↓	↓ Lääkeaineiden maksapuhdistuma	Teofylliini Kofeiini Midatsolaami
Glukuronidaatioaktiivisuus	↓	↓ Lääkeaineiden maksapuhdistuma	Morfiini
<b>Lääkeaineiden erittyminen munuaisten kautta</b>			
Glomerulaarisuodatus	↓	↓ Lääkeaineiden munuaispuhdistuma	Aminoglykosidit
Erittyminen ja imeytyminen tubuluksissa	↓	↓ Lääkeaineiden munuaispuhdistuma	Digoksiini

CYP = sytokromi P450, GST = glutationi S-transferaasi

kehittymättömyys vaikuttavat lääkeaineiden jakautumiseen. Lääkeaineenvaihduntaan ja erittymiseen osallistuvien elinten rakenteellisilla ja toiminnallisilla muutoksilla on myös suuri vaikutus eri-ikäisten lasten lääkevasteeseen. Esimerkiksi munuaisten toiminta kehittyy asteittain. Glomerulusten suodatusnopeus alkaa kasvaa syntymän jälkeen ja saavuttaa aikuisen tason ensimmäisen elinvuoden aikana. Suodatusnopeus jatkaa kuitenkin kasvuaan ja saavut-

taa huipputasoa leikki-ikäisillä, joilla monien munuaisten kautta erittyvien lääkkeiden suositeltu annos painoon suhteutettuna onkin suurempi kuin aikuisilla (5). Munuaistubuluksissa tapahtuva molekyylien erittyminen ja imeytyminen kehittyvät glomerulaariseen suodatukseen verrattuna hitaammin ja saavuttavat aikuisen tason kahden ensimmäisen elinvuoden aikana. Yksi merkittävimmistä lasten lääkevasteeseen vaikuttavista tekijöistä on lääkeaineen-

**TAULUKKO 2.** Merkittävimpien lääkeainemetabolian entsyymien luokittelu kehittymisen mukaan (7).

Ilmentyminen	I vaiheen entsyymi	II vaiheen entsyymi
Sikiössä raskauden aikana, mutta hiljenee 1–2 vuoden kuluessa syntymän jälkeen	ADH1A, CYP3A7, FMO1	GSTP, SULT1A3, SULT1E1
Suhteellisen tasaisesti ennen syntymää ja sen jälkeen	CYP2B6, CYP2C19, CYP3A5	GSTA1, GSTA2, SULT1A1
Vain vähäisesti sikiössä, mutta voimistuu merkittävästi 1–2 vuoden kuluessa syntymän jälkeen	ADH1B, ADH1C, AOX1, CES1, CES2, CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, FMO3	GSTM1, GSTZ1, SULT2A1, UGT1A1, UGT1A6, UGT2B7

ADH = alkoholidehydrogenaasi, AOX = aldehydioksidaasi, CES = karboksyliesteri, FMO = flaviiniin sitoutunut mono-oksigenaasi, SULT = sulfotransferaasi, UGT = uridiinidifosfaattiglukuronyylitransferaasi, CYP = sytokromi

vaihdunnan entsyymien, kuljettajaproteiinien ja kohdeproteiinien kehitysaikataulu.

**Lääkeaineenvaihdunnan entsyymien kehittyminen.** Vierasaineiden aineenvaihdunnan tehtävä on muuttaa elimistölle vieraat molekyylit vesiliukoisempaan muotoon, jotta ne voivat erittyä munuaisten tai sapen kautta elimistöstä. Suurin osa vierasainemetaboliasta tapahtuu maksassa, mutta sitä tapahtuu myös suolistossa, munuaisissa, keuhkoissa ja iholla. Metaboliareaktioiden ensimmäisessä vaiheessa vierasmolekyylin liittyy tai siitä paljastuu biokemiallisesti funktionaalisia ryhmiä, ja toisessa vaiheessa näihin ryhmiin liittyy jokin elimistön oma molekyyli (6). Keskeisimmän joukon ensimmäisen vaiheen metaboliaentsyymeistä muodostavat sytokromi P450 (CYP) -entsyymit, kun taas toisen vaiheen entsyymeihin kuuluu glukuronidaatiota, sulfaattikonjugaatiota ja glutationikonjugaatiota katalysoivia entsyymejä.

Ehkä parhaiten tunnettu esimerkki lääkeainemetabolian kehityksen tuntemisen tärkeydestä on niin kutsuttu harmaan vauvan oireyhtymä, jossa useita vastasyntyneitä kuoli kloramfenikolimikrobilääkehoidosta seuranneen toksisuuden vuoksi 1950-luvulla. Vasta myöhemmin kuvattiin, että kloramfenikolin metabolia on riippuvainen glukuronidaatioreaktiosta, joka ei ole vastasyntyneillä vielä kehittynyt. Lääkeaineenvaihdunnan entsyymejä ilmentyy vastasyntyneissä hyvin rajallinen määrä, ja jokainen entsyymi noudattaa omaa kehitysaikatauluaan.

Yleisesti ottaen entsyymit voidaan jakaa kolmeen ryhmään niiden ilmentymisen perusteel-

la (TAULUKKO 2) (7). Ensimmäisen ryhmän entsyymit ilmentyvät voimakkaimmin sikiössä raskauden alkuvaiheessa, ja niiden ilmentyminen loppuu syntymän jälkeen (esimerkiksi flaviiniin sitoutunut mono-oksigenaasi I [FMO1]) tai jatkuu hyvin pienellä pitoisuudella (esimerkiksi CYP3A7) (7). On arveltu, että näillä entsyymeillä olisi tärkeä rooli nimenomaan sikiön kehityksen aikana. Esimerkiksi CYP3A7-entsyymi pystyy katalysoimaan A-vitamiinin aktiivisen metaboliitin retinolihiapon muuttumisen sikiölle vähemmän toksiseen muotoon (8). Entsyymit, jotka ilmentyvät suhteellisen tasaisesti ennen syntymää ja sen jälkeen, muodostavat oman ryhmänsä. Näiden entsyymien, kuten CYP2C19, ilmentyminen voi vielä hie- man voimistua ensimmäisten elinvuosien aikana (9). Suurin osa lääkeaineenvaihdunnan entsyymeistä kuuluu kolmanteen ryhmään. Niiden ilmentyminen sikiössä on hyvin vähäistä mutta kasvaa merkittävästi syntymän jälkeen muutaman viikon (esimerkiksi CYP2D6), muutama vuoden (esimerkiksi CYP1A2, CYP3A4) tai useiden vuosien (esimerkiksi glutationi S-transferaasi Z1 (GSTZ1), uridiinidifosfaattiglukuronyylitransferaasi 1A6 [UGT1A6]) kuluessa (7). Vaikka suurimmat muutokset entsyymien ilmentymisessä ja aktiivisuudessa tapahtuvat yleensä juuri ennen syntymää ja heti sen jälkeen, kehitysaikataulu voi vaihdella merkittävästi myös yksilöiden välillä. Tästä hyvänä esimerkkinä on FMO3-entsyymien puutokseen liittyvä aineenvaihduntasairaus trimetyyliaminuria, joka voi esiintyä eri ikäisillä lapsilla ohimenevänä ilmiönä riippuen FMO3-entsyymien ilmentymisen kehittämisestä (10).

**Lääkeaineiden kuljettajaproteiinien kehittyminen.** Solukalvojen kuljettajaproteiineilla on tärkeä rooli lääkeaineiden imeytymisen, jakautumisen ja erittymisen säätelyssä. Kuljettajaproteiinien ilmentymisestä ja aktiivisuudesta eri-ikäisillä lapsilla on kuitenkin vain vähän tietoa. Parhaiten tunnetaan ABCB1-proteiinin eli niin kutsutun P-glykoproteiinin kehittyminen. P-glykoproteiini on keskeinen vierasainien kuljettajaproteiini esimerkiksi suolistossa, maksassa, munuaisissa ja veri-aivoesteessä, ja sen tehtävä on estää mahdollisesti toksisten molekyylien pääsy elimistöön tai kertyminen näihin kudoksiin. Monet lapsilla käytetyt lääkeaineet, kuten digoksiini, deksametasoni, takrolimuusi ja morfiini, ovat P-glykoproteiinin substraatteja (11). Vastasyntyneillä P-glykoproteiini ilmentyy heikosti, mutta sen määrä alkaa kasvaa syntymän jälkeen ja saavuttaa esimerkiksi maksassa puolet aikuisilla mitattavasta tasosta noin kolmeen ikävuoteen mennessä (12,13).

Orgaanisten kationien kuljettajaproteiini 1 (OCT1), jonka substraatteihin lukeutuvat esimerkiksi morfiini, tramadoli ja ondansetroni, noudattaa hyvin samanlaista kehitysaikataulua kuin P-glykoproteiini (12,14). Sen ilmentyminen maksassa alkaa kasvaa merkittävästi syntymän jälkeen ja saavuttaa puolet aikuisilla mitattavasta tasosta ensimmäisen elinvuoden aikana mutta jatkaa kasvua vielä yli kymmenvuotiailla lapsillakin. Lapsen kasvun myötä voimistuva ilmentyminen maksassa on kuvattu myös orgaanisten anionien kuljettajaproteiinilla 1B1 (OATP1B1) ja saman perheen toisella proteiinilla, OATP1B3:lla, jotka vaikuttavat esimerkiksi metotreksaatin ja statiinien farmakokinetiikkaan (12,13). Kuljettajaproteiinien kehittymiseen eri kudoksissa liittyy vielä paljon avoimia kysymyksiä ja erityisesti proteiinitason tutkimuksia tarvittaisiin runsaasti lisää (15). Yleisesti on hyvä pitää mielessä, että kuljettajaproteiinien perinnölliset erot voivat näkyä lääkevasteessa eri tavoin eri-ikäisillä lapsilla.

**Lääkeaineiden kohdeproteiinien kehittyminen.** Lääkkeiden farmakodynaamisten vaikutusten mittaaminen luotettavasti on haasteellista ja uusien, myös lapsipotilaille soveltuvien, menetelmien kehittämistä pidetäänkin

tärkeänä osana lääkehoidon parantamiseen ja uusien lääkemolekyylien kehittämiseen tähtäävää tutkimusta (16). Muutamat esimerkit kuitenkin osoittavat, että lääkeaineiden kohdeproteiinien toiminnassa tapahtuu samanlaista kehittymistä lapsen kasvun aikana kuin lääkeaineenvaihdunnan entsyymeissä ja kuljettajaproteiineissa. Eräässä tutkimuksessa pienet lapset (1–11-vuotiaat) olivat herkempiä varfariinin antikoagulaatiovaikutukselle vanhempiin lapsiin (12–18-vuotiaat) ja aikuisiin verrattuna, vaikka aktiivisen S-varfariinin plasmapitoisuuksissa ei ollut merkittävää eroa ryhmien välillä (17). Siklosporiinin immunosuppressiivinen vaikutus oli myös voimakkaampi alle vuoden ikäisten lasten verestä eristetyissä monosyyteisissä vanhempien lasten ja aikuisten vastaaviin soluihin verrattuna, mikä todennäköisesti heijastaa immuunijärjestelmän toiminnan asteittaista kehittymistä syntymän jälkeen (18).

## Fenotyypin ja genotyypin vuorovaikutus

Suurin haaste farmakogeneettisen tiedon soveltamisessa lasten yksilöllistetyssä lääkehoidossa on proteiinien ilmentymisen ja geneettisen vaihtelun vuorovaikutuksen tunteminen. Minkä ikäisillä lapsilla perinnöllisistä tekijöistä tulee merkittäviä proteiinien ilmentymisen säätelyssä? Yleisesti ottaen fysiologisten prosessien kehittyminen on tärkeimmässä roolissa vastasyntyneiden ja pienten lasten lääkevasteen säätelyssä, kun taas geneettisten tekijöiden merkitys lisääntyy myöhemmin proteiinien ilmentymisen voimistuessa. Lääkevasteeseen vaikuttavat perinnölliset erot voivat kuitenkin tulla esille jo heti ensimmäisten elinkuukausien aikana.

CYP2D6-entsyymi on yksi farmakogeneetiikan malliesimerkeistä, koska sillä on keskeinen rooli monien lääkkeiden (esimerkiksi useat beetasalpaajat, trisykliset masennuslääkkeet ja opioidit) metaboliassa, ja se on geneettisesti hyvin monimuotoinen. CYP2D6-entsyymin aktiivisuus vaihtelee perinnöllisesti hitaasta metaboliasta erittäin nopeaan metaboliaan, mikä voi tarkoittaa jopa tuhatkertaista metaboliakapasiteetin vaihtelua yksilöiden

välillä (6). Blake ym. tutkivat CYP2D6-entsyymiaktiivisuuden kehittymistä ja sen suhdetta CYP2D6-geenin monimuotoisuuteen vastasyntyneissä ensimmäisen elinvuoden aikana (19). Entsyymin aktiivisuus, joka perustui mallilääke dekstrometorfaanin ja sen aineenvaihdunta-tuotteen suhteen määrittelyyn virtsasta, korreloi vahvasti CYP2D6-geenotyypin kanssa jo kahden viikon ikäisissä lapsissa. Samoin CYP2D6-geenotyypin vaikutus kipulääke tramadolin metabolian nopeuteen näkyi jo ensimmäisten elinkuukausien aikana (20).

OATP1B1-kuljettajaproteiinia koodaavassa *SLCO1B1*-geenissä esiintyy myös kliinisesti tärkeitä geneettisiä variantteja, joiden vaikutus proteiinin ilmentymiseen tulee esille suhteellisen varhaisessa vaiheessa, erään tutkimuksen mukaan heti ensimmäisen elinvuoden jälkeen (12). GSTZ1-entsyymi edustaa esimerkkiä vastakkaisesta geenotyypin hyvin hitaasta ilmentymisestä. Lisääntyneen aktiivisuuden variantin *GSTZ1A* vaikutus entsyymin aktiivisuuteen maksassa näkyi vasta yli seitsemänvuotiailla lapsilla (21).

## Farmakogenetiikan kliinisiä sovelluksia lasten lääkähoidossa

Vaikka lääkevasteeseen vaikuttavien proteiinien kehittämisestä ja geenotyypin merkityksestä eri ikäisillä lapsilla tarvitaan vielä runsaasti tietoa, farmakogenetiikalla on jo kliinisiä sovelluksia myös lasten lääkähoidossa (TAULUKKO 3) (22–26). Suurin osa TAULUKOSSA 3 esitetyistä sovelluksista pohjautuu kansainvälisen Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) -asiantuntijaryhmän julkaisemiin kliinisiin suosituksiin, jotka on joko kehitetty nimenomaan lasten lääkähoidon tai niissä on erityisesti huomioitu soveltuvuus lapsille (22).

Merkittävimmät farmakogeneettiset tutkimukset lapsilla liittyvät syöpälääkkeiden vakaviin haittavaikutuksiin akuutin lymfoblastisen leukemian hoidossa. Tiopuriini S -metyyli-transferaasin (TPMT) geneettinen monimuotoisuus on yksi varhaisimmista farmakogenetiikan kliinisistä sovelluksista. Vähentyneen entsyymiaktiivisuuden varianttien on osoitettu johtavan tiopuriinien (merkaptopuriini, atsa-

## Ydinasiat

- ▶ Fysiologisten prosessien kehittyminen ja lääkevasteeseen vaikuttavien proteiinien ilmentyminen vaikuttavat merkittävästi erityisesti vastasyntyneiden ja pienten lasten lääkevasteeseen.
- ▶ Lääkeainemetabolian entsyymeillä, kuljettajaproteiineilla ja kohdeproteiineilla on proteiinikohtainen kehitysajataulu.
- ▶ Perinnöllisistä tekijöistä tulee merkittäviä lääkevasteen säätelyssä, kun proteiinin ilmentyminen on saavuttanut täyden tason.
- ▶ Farmakogeneettisen tiedon hyödyntämiseen lasten lääkähoidossa on jo useita kliinisiä suosituksia.

tiopriini) aktiivisten metaboliittien määrän lisääntymiseen plasmassa ja suurentuneeseen myelotoksisuuden riskiin (27). *TPMT*-geenotyyppiä käytetäänkin nykyään rutiinisti osana potilaan yksilöllistettyä lääkähoidon. Myös toisen geenin, *NUDT15*, vähentyneen aktiivisuuden variantit muuttavat tiopuriinien metaboliaa ja lisäävät niiden myelotoksisuutta lapsipotilaille (28,29). *NUDT15*-geenotyypin huomioiva kliininen suositus on parhaillaan valmistella. Metotreksaatti on tärkeä lääke myös akuutin lymfoblastileukemian ja muiden syöpien hoidossa. *SLCO1B1*-geenin muunnosten on osoitettu vaikuttavan metotreksaatin puhdistumaan ja haittavaikutusriskiin (29). Saman *SLCO1B1*-geenin variantit lisäävät eräiden statiinien, erityisesti simvastatiinin, aiheuttamien lihashaittavaikutusten riskiä (30).

Lastenreumatologisissa käyttöaiheissa metotreksaatin farmakogenetiikasta on vähän tutkimuksia. Näissä tutkimuksissa ei ainakaan toistaiseksi ole löydetty geneettisiä variantteja, joiden olisi systemaattisesti osoitettu vaikuttavan metotreksaatin tehoon tai toksisuuteen (31). Tähän voi vaikuttaa reumatologisissa indikaatioissa käytetty huomattavasti pienempi metotreksaattiansos.

TAULUKKO 3. Lasten lääkehoitoihin vaikuttavia farmakogeneettisiä ominaisuuksia (22–26).

Lääke	Geeni	Tärkeimmät variantti-alleelit	dbSNP ID <sup>1</sup>	Alleelitaajuus suomalaisilla (%) <sup>2</sup>	Fenotyyppi	Kliininen seuraus
<b>Syöpälääkkeet</b>						
6-merkaptopuriini Tioguaaniini Atsatiopriini	TPMT	*2	rs1800462	<1	Aktiivisuus vähentynyt	Myelotoksisuus
		*3B	rs1800460	3		
		*3C	rs1142345	3		
	NUDT15	*3	rs116855232	2	Aktiivisuus vähentynyt	Myelotoksisuus
Metotreksaatti	SLCO1B1	c.521T>C	rs4149056	21	Aktiivisuus vähentynyt	Hidastunut puhdistuma
<b>Sydän- ja verisuonilääkkeet</b>						
Varfariini	CYP2C9	*2	rs1799853	11	Aktiivisuus vähentynyt	Vuotokomplikaatiot
		*3	rs1057910	6		
	VKORC1	c.-1639G>A	rs9923231	39	Ilmentyminen vähentynyt	Vuotokomplikaatiot
<b>Immunosuppressantit</b>						
Takrolimuusi	CYP3A5	*1	rs776746	7	Aktiivisuus lisääntynyt	Suurentunut annostarve
<b>Kipulääkkeet</b>						
Kodeiini <sup>3</sup>	CYP2D6	*3	rs35742686	4	Aktiivisuus vähentynyt	Huono lääkevaste
		*4	rs3892097	10		
		*6	rs5030655	2		
		*9	rs5030656	1		
		*41	rs28371725	3		
		Geenin deleetio		2		
	Geenin aktiivinen duplikaatio		5	Aktiivisuus lisääntynyt	Liiallinen vaikutus, haittavai- kutukset	
<b>Epilepsialääkkeet</b>						
Fenytoiini	CYP2C9	*2	rs1799853	11	Aktiivisuus vähentynyt	Väsymys, ataksia, nystagmus
		*3	rs1057910	6		
<b>Mikrobilääkkeet</b>						
Vorikonatsoli	CYP2C19	*2	rs4244285	17	Aktiivisuus vähentynyt	Toksisuus
		*3	rs4986893	<1		
		*17	rs12248560	20		
<b>Tarkkaavuus- ja ylivilkkaushäiriö</b>						
Atomoksetiini	CYP2D6	*3	rs35742686	4	Aktiivisuus vähentynyt	Lääkealtistus moninkertainen, haittavai- kutukset
		*4	rs3892097	10		
		*6	rs5030655	2		
		*9	rs5030656	1		
		*41	rs28371725	3		
		Geenin deleetio		2		

<sup>1</sup> dbSNP Database (25).<sup>2</sup> Genome Aggregation Database (26) ja (24) CYP2D6-geenin kopiolukumuutoksille.<sup>3</sup> Vasta-aiheinen alle 12-vuotiailla. CYP2D6-genotyyppi vaikuttaa samankaltaisesti myös tramadoliin ja etyyliimorfiiniin.

Lapsilla on tehty verraten paljon farmakogeneettisiä tutkimuksia myös varfariinin tehokkuuteen ja haittavaikutuksiin liittyen. Varfariinilla on kapea terapeutinen leveys, ja sen vaste vaihtelee merkittävästi potilaiden välillä. Tämä voidaan osittain selittää perinnöllisillä tekijöillä. Samoin kuin aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa on kuvattu, varfariinia metaboloivan CYP2C9-entsyymin vähentyneeseen aktiivisuuteen ja varfariinin kohdeproteiinin K-vitamiini epoksidireduktaasin (VKORC1) vähentyneeseen ilmentymiseen yhdistetyt geneettiset variantit vaikuttavat varfariinin hoitoannoksen suuruuteen ja haittavaikutusten esiintyvyyteen myös lapsilla (32). Optimaalisen varfariiniannoksen ennustamiseen lapsilla on kehitetty useita matemaattisia malleja, jotka hyödyntävät kliinisen tiedon lisäksi tietoa potilaan CYP2C9- ja VKORC1-genotyypeistä. Tuoreessa tutkimuksessa osoitettiin, että tällaiset mallit parantavat merkittävästi varfariinin hoitoannoksen ennustettavuutta lapsilla, vaikka eivät vielä olekaan optimaalisia (33).

Suomessa on tällä hetkellä rutiinikäytössä lähinnä TPMT-geenin farmakogeneettinen tutkimus pediatriassa syöpäpotilailla. Farmakogeneettisiä testejä, jotka keskittyvät joko yhden geenin variaatioihin tai useamman geenin paneeliin, on kuitenkin tarjolla useilla sairaalalaboratorioilla ja yksityisillä palveluntarjoajilla. Farmakogeneettinen tutkimus tehdään yleensä verinäytteestä, ja sen päävaiheita ovat DNA:n

eristys, DNA:n genotyyppitys tai sekvensointi ja tulosten analysointi sekä raportointi. Farmakogeneettisen testin tulokset valmistuvat yleensä noin 2–3 viikon kuluessa, mutta joitakin tutkimuksia on mahdollista tilata tarvittaessa myös kiireellisenä.

## Lopuksi

Lasten yksilöllistetty lääkehoito on ensiarvoisen tärkeää, sillä lapset ovat usein herkempiä lääkeaineiden haittavaikutuksille, samalla kun niiden seuraukset voivat olla kauaskantoisia kasvavilla ja kehittyvillä lapsilla. Genomitietoa on tulevaisuudessa entistä helpompi tuottaa, ja se on varmasti yhä merkittävämmässä roolissa potilaiden yksilöllistetyssä hoidossa. Jotta tätä tietoa voidaan hyödyntää mahdollisimman laajasti myös lasten läkehoidossa, tarvitaan lisää tutkimuksia lääkevästeeseen vaikuttavien proteiinien ja elimistön muiden fysiologisten prosessien kehittymisestä. Avainasemassa ovat systeemifarmakologiset tutkimukset eri ikäisillä lapsilla, jotka pyrkivät mallintamaan lääkeaineen käyttäytymistä elimistössä elimistön kehitysprosessien, muiden prosessien (esimerkiksi sairauden aiheuttamien muutosten) ja geneettisten tekijöiden vuorovaikutukseen pohjautuen (34). Kliiniseen työhön tarvitaan myös uusia työkaluja ja ohjelmistoja, jotta genomitietoa voidaan hyödyntää tehokkaasti ja siitä tulee osa arkipäivän terveydenhuoltoa (35). ■

**JOHANNA SISTONEN, FT, tutkija**  
Blueprint Genetics, Helsinki

**MIKKO NIEMI, LT, farmakogenetiikan professori**  
Kliinisen farmakologian osasto, Helsingin yliopisto

**SIDONNAISUDET**  
Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia

### SUMMARY

#### Is pharmacogenetic information useful for individualized doses for children during growth and development?

Genetic variation can have a profound impact on drug efficacy and safety in children. Although differences in protein activity caused by genetic variation can already manifest during the first months after birth, the role of genetic factors in determining drug response is usually pronounced in older children in whom protein expression has reached mature level. Pharmacogenetic knowledge can already be used in clinical practice to optimize pediatric cancer and anticoagulation therapy. Further research on developmental processes and the interaction of genetic variation and age are, however, of utmost importance to fully exploit genomic data to improve pediatric drug therapy.

**KIRJALLISUUTTA**

1. Ranki-Pesonen M, Niemi M. Farmakogeeniittinen tieto avuksi yksilöllisten lääkeannosten määritykseen. *Duodecim* 2008;124:1269–71.
2. Table of pharmacogenomic biomarkers in drug labelling [verkkodokumentti]. U.S. Food and Drug Administration 2017 [päivitetty 17.8.2017]. [www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm](http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm).
3. Relling MV, Evans WE. Pharmacogenomics in the clinic. *Nature* 2015;526:343–50.
4. Lu H, Rosenbaum S. Developmental pharmacokinetics in pediatric populations. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2014;19:262–76.
5. Chen N, Aleksa K, Woodland C, ym. Ontogeny of drug elimination by the human kidney. *Pediatr Nephrol* 2006;21:160–8.
6. Pelkonen O, Turpeinen M. Lääkeaineenvaihdunnan perinnölliset erot. *Duodecim* 2008;124:1275–82.
7. Hines RN. Developmental expression of drug metabolizing enzymes: impact on disposition in neonates and young children. *Int J Pharm* 2013;452:3–7.
8. Chen H, Fantel AG, Juchau MR. Catalysis of the 4-hydroxylation of retinoic acids by cyp3a7 in human fetal hepatic tissues. *Drug Metab Dispos* 2000;28:1051–7.
9. Koukouritaki SB, Manro JR, Marsh SA, ym. Developmental expression of human hepatic CYP2C9 and CYP2C19. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;308:965–74.
10. Koukouritaki SB, Simpson P, Yeung CK, ym. Human hepatic flavin-containing monooxygenases 1 (FMO1) and 3 (FMO3) developmental expression. *Pediatr Res* 2002;51:236–43.
11. Marzolini C, Paus E, Buclin T, ym. Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): recent advances and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:13–33.
12. Prasad B, Gaedigk A, Vrana M, ym. Ontogeny of hepatic drug transporters as quantified by LC-MS/MS proteomics. *Clin Pharmacol Ther* 2016;100:362–70.
13. Mooij MG, Nies AT, Knibbe CAJ, ym. Development of human membrane transporters: drug disposition and pharmacogenetics. *Clin Pharmacokinet* 2016;55:507–24.
14. Hahn D, Emoto C, Vinks AA, ym. Developmental changes in hepatic organic cation transporter OCT1 protein expression from neonates to children. *Drug Metab Dispos* 2017;45:23–6.
15. Brouwer KLR, Aleksunes LM, Brandys B, ym. Human ontogeny of drug transporters: review and recommendations of the pediatric transporter working group. *Clin Pharmacol Ther* 2015;98:266–87.
16. Kearns GL. Beyond biomarkers: an opportunity to address the “pharmacodynamic gap” in pediatric drug development. *Biomark Med* 2010;4:783–6.
17. Takahashi H, Ishikawa S, Nomoto S, ym. Developmental changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin enantiomers in Japanese children. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:541–55.
18. Marshall JD, Kearns GL. Developmental pharmacodynamics of cyclosporine. *Clin Pharmacol Ther* 1999;66:66–75.
19. Blake MJ, Gaedigk A, Pearce RE, ym. Ontogeny of dextromethorphan O- and N-demethylation in the first year of life. *Clin Pharmacol Ther* 2007;81:510–6.
20. Allegaert K, van Schaik RHN, Vermeersch S, ym. Postmenstrual age and CYP2D6 polymorphisms determine tramadol o-demethylation in critically ill neonates and infants. *Pediatr Res* 2008;63:674–9.
21. Li W, Gu Y, James MO, ym. Prenatal and postnatal expression of glutathione transferase  $\zeta$  1 in human liver and the roles of haplotype and subject age in determining activity with dichloroacetate. *Drug Metab Dispos* 2012;40:232–9.
22. Guidelines. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) 2017. <https://cpicpgx.org/guidelines>
23. Mlakar V, Huezio-Diaz Curtis P, Satyanarayana Uppugunduri CR, ym. Pharmacogenomics in pediatric oncology: review of gene-drug associations for clinical use. *Int J Mol Sci* 2016;17. DOI: 10.3390/ijms17091502.
24. Pietarinen P, Tornio A, Niemi M. High frequency of CYP2D6 ultrarapid metabolizer genotype in the Finnish population. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2016;119:291–6.
25. dbSNP Database [verkkotietokanta]. NCBI. [www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/).
26. Genome Aggregation Database [verkkotietokanta]. <http://gnomad.broadinstitute.org>.
27. Evans WE. Pharmacogenetics of thiopurine S-methyltransferase and thiopurine therapy. *Ther Drug Monit* 2004;26:186–91.
28. Moriyama T, Nishii R, Perez-Andreu V, ym. NUDT15 polymorphisms alter thiopurine metabolism and hematopoietic toxicity. *Nat Genet* 2016;48:367–73.
29. Ramsey LB, Panetta JC, Smith C, ym. Genome-wide study of methotrexate clearance replicates SLCO1B1. *Blood* 2013;121:898–904.
30. Niemi M. Geenimuunnos statiinien aiheuttaman myopatian taustalla. *Duodecim* 2009;125:241–3.
31. Schmeling H, Horneff G, Benseler SM, Fritzier MJ. Pharmacogenetics: can genes determine treatment efficacy and safety in JIA? *Nat Rev Rheumatol* 2014;10:682–90.
32. Johnson JA, Caudle KE, Gong L, ym. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for pharmacogenetics-guided warfarin dosing: 2017 update. *Clin Pharmacol Ther* 2017;102:397–404.
33. Marek E, Momper JD, Hines RN, ym. Prediction of warfarin dose in pediatric patients: an evaluation of the predictive performance of several models. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2016;21:224–32.
34. Allegaert K, Simons SHP, Tibboel D, ym. Non-maturational covariates for dynamic systems pharmacology models in neonates, infants, and children: filling the gaps beyond developmental pharmacology. *Eur J Pharm Sci* 2017. DOI: 10.1016/j.ejps.2017.05.023.
35. Porkka K, Niemi M, Leppä E, ym. Genomilääketieteen sovelluksia sairauksien hoidossa. *Duodecim* 2017;133:782–90.