

تأثير تعدد الأشكال الجينية في الجينات *CYP3A4* و *CYP3A5* على النتائج السريرية لدواء التاكروليمس في مرضى زراعة الكلى السعوديين

مرزوق بن سعيد آل ناصر

تحت إشراف

أ.د. مي عبد العليم عبد الستار

أ.د. زهير عبدالله دمنهوري

المستخلص

يعتبر التاكروليمس حجر الزاوية للخطة العلاجية لمرضى زراعة الأعضاء ولكن له مؤشر علاجي ضيق وهناك العديد من المتغيرات تؤثر على الخصائص الحركية له والتي تؤثر على مقدار جرعة التاكروليمس المطلوبة للوصول للتركيز المستهدف. على الرغم من متابعة التاكروليمس العلاجية المكثفة في الدم إلا أنه قد يمر وقت طويل قبل الوصول للتركيز المستهدف مما يزيد من خطر رفض الكلية أو حدوث الآثار الجانبية المرتبطة بالدواء. ونظرًا لتغير النيوكليوتايد الاحادي في جينات سي واي بي ٤٣ و ٥٣ تعتبر العوامل الوراثية مسؤولة عن التفاوت في حركية الدواء. تهدف هذه الدراسة للتعرف على مدى انتشار تعدد الأشكال الوراثية لهذه الجينات في السعوديين بالإضافة لدراسة تأثير تغير النيوكليوتايد الاحادي في جينات سي واي بي ٤٣ و ٥٣ على النتائج السريرية والجرعات الابتدائية المطلوبة من التاكروليمس. الدراسة الحالية هي تعرض بأثر رجعي وشملت عينة البحث ١٢٩ مريض زراعة كلى سعودي بالإضافة الى ١٢٢ متطوع سعودي من الأصحاء. وتم التحقق من التنوع الجيني للجينات سي واي بي ٤٣ و ٥٣ ودراسة نسبة التغير النيوكليوتايد الاحادي في سي واي بي ٥٣ وهي ثلاثة تغيرات (*٣ و *٢ و *٤) بالإضافة الى التغير النيوكليوتايد الاحادي في سي واي بي ٤٣ وهي أربعة تغيرات (*١ و *٦ و *١٨ و *٢٢). ومن ثم دراسة الارتباط بين التنوع الجيني لهذه الجينات في مرضى زراعة الكلى السعوديين مع الجرعة الابتدائية المطلوبة من التاكروليمس (مج/كجم/يوم) بالإضافة الى اكتشاف العلاقة بين التنوع الجيني لهذه الجينات و النتائج السريرية. أظهرت نتائج الدراسة الحالية أن التنوع الجيني للجينات سي واي بي ٥٣ (*٢ و *٤)

بالإضافة الى سي واي بي أ٣ (٦* و ١٨*) متطابق حيث كان جميع المشاركين في الدراسة يحملون النوع الشائع بنسبة ١٠٠٪. بينما كان النوع الشائع للجين سي واي بي أ٣ *أب و ٢٢* أكثر انتشاراً والنوع الغير شائع للجين سي واي بي أ٣* هو الأكثر انتشاراً في السعوديين. بينت الدراسة أن النوع الشائع لسي واي بي أ٣* والنوع الغير شائع لسي واي بي أ٣ *أب يحتاجون لجرعة ابتدائية أعلى بينما النوع المختلط لسي واي بي أ٣* يحتاج إلى جرعة أقل. ولقد توصلت نتائج الدراسة إلى وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين التنوع الجيني في سي واي بي أ٣* و سي واي بي أ٣ *أب وجرعة التاكروليمس المطلوبة مما يؤدي إلى انخفاض تركيز التاكروليمس وبالتالي زيادة خطر رفض الكلية بينما أظهرت الدراسة الحالية وجود علاقة قوية بين التنوع الجيني في الجين سي واي بي أ٣* و جرعة التاكروليمس المطلوبة مما يؤدي إلى زيادة تركيز التاكروليمس وبالتالي زيادة خطر حدوث الآثار الجانبية مثل سمية الكلى والسمية العصبية والسكري. هذه الدراسة اقترحت جرعة التاكروليمس الابتدائية بناء على النمط الجيني للمريض للجينات سي واي بي أ٣* و ٢٢*أب و ٢٢*أ٣. استخدمت هذه الدراسة تطبيق الذكاء الاصطناعي للتنبؤ بالعوامل المهمة المؤثرة في جرعة التاكروليمس الابتدائية المناسبة حيث بينت النتائج أن الأنماط الجينية سي واي بي أ٣* و ٢٢*أ٣ و ٢٢*أب هي العوامل الأكثر أهمية. وتوصي هذه الدراسة بشدة بزيادة استخدام تطبيق الذكاء الاصطناعي في المجال الطبي بشكل عام حيث سيساعد الأطباء بعلاج المرضى بشكل شخصي من خلال تطوير نموذج تنبؤي يشتمل على كلاً من العوامل السريرية والجينية.

The Impact of Genetic Polymorphism in *CYP3A4* and *CYP3A5* Genes on the Clinical Outcomes of Tacrolimus in Saudi kidney Transplant Patients

By
Marzog Saeed Al Nasser

Supervised by
Prof. Mai Abdul Alim Abdul Sattar
Prof. Zoheir Abdullah Damanhour

Abstract

Tacrolimus is the cornerstone of immunosuppressive therapy after solid organ transplantation. However, tacrolimus is known to exhibit a narrow therapeutic index and Pharmacokinetic (PK) variability that affects the dose required to achieve the target tacrolimus trough level (C_0) among individuals. Despite the intensive therapeutic drug monitoring, considerable time can pass before the target tacrolimus C_0 is obtained, which increases the risk of graft rejection or drug-related adverse effects. Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) in *CYP3A4* and *CYP3A5* are demonstrated to affect both tacrolimus metabolism and PK variability. In view of the non-availability of data from Saudi Arabia, the present study attempts to identify the frequencies of genetic polymorphisms in *CYP3A4* and *CYP3A5* genes in Saudi Kidney Transplant Patients (SKTPs) and its effects on tacrolimus dosage requirement and clinical outcomes. The current study is a retrospective cohort study design. The population of the research comprised of the SKTPs at the Armed Forces Hospital in the Southern Region. The sample of the research comprised of 129 SKTPs whose treatment with tacrolimus- based regimen during the period of five years (from 2012 – 2017) and for a follow-up period of a 24 month. In addition, 122 Saudi healthy volunteers subjects have participated. All participants were genotyped for *CYP3A4* (*CYP3A4*1B*, *CYP3A4*6*, *CYP3A4*18* and *CYP3A4*22*) and *CYP3A5* (*CYP3A5*2* , *CYP3A5*3* and *CYP3A5*4*) genes polymorphisms using TaqMan allelic discrimination assay. The accuracy of our genotype

calling approach was further validated by Sanger sequencing method. The association between major *CYP3A4* and *CYP3A5* genotypes in SKTPs and tacrolimus dose requirement as well as clinical outcomes were assessed at different post-transplantation times. The findings of this study showed that the following genes *CYP3A5*2*, *CYP3A5*4*, *CYP3A4*6* and *CYP3A4*18* had 100% wild allele genotype while wild alleles of *CYP3A4*1B* and *CYP3A4*22* were found in higher frequency and the mutant allele of *CYP3A5*3* was found in higher frequency in Saudis. The genetics polymorphism and its frequencies in Saudi healthy was similar to that in the SKTPs. The wild allele of *CYP3A5*3* and mutant allele of *CYP3A4*1B* carriers required a higher initial dose while heterozygous allele of *CYP3A4*22* required a lower initial dose. *CYP3A5*3* and *CYP3A4*1B* genotypes had a strong correlation with the tacrolimus dose requirement and led to sub-therapeutic tacrolimus C₀ consequently, higher renal rejection rates while *CYP3A4*22* genotypes especially heterozygous allele exhibited a strong relationship with the tacrolimus dose requirement that led to higher tacrolimus C₀, therefore, increased incidence of adverse effect and complications such as nephrotoxicity, diabetes and neurotoxicity. This study proposed initial dose (mg/kg/day) required to achieve target tacrolimus C₀ according to *CYP3A4/5* genotypes in SKTPs. The present study has used Artificial Intelligence (AI) application to predict the critical parameters that could affect initial tacrolimus dose among SKTPs. The findings demonstrated that the genotypes of *CYP3A5*3*, *CYP3A4*22* and *CYP3A4*1B* were the most vital predictor parameters for initial tacrolimus dose in SKTPs. For future perspective, this study strongly recommends increasing use of AI application for kidney transplant patients and the medical field in general thus will allow clinicians to personalize the treatment by developing a predictive model that comprises both clinical and genetic factors.