

## FARMAKOGENOMIKA NEFROTSKOG SINDROMA

DANKO MILOŠEVIĆ<sup>1</sup>, DANICA BATINIĆ<sup>1</sup>, ANA-MEYRA POTKONJAK<sup>2</sup>, NADA BOŽINA<sup>3</sup>

*Svrha:* Dosadašnji koncepti u terapiji nefrotskog sindroma u djece se oslanjaju na analizu velikih grupa pacijenata (oslanjaju se na statističku analizu populacijskog odgovora na lijek za procjenu predikcije njegovog djelovanja na pojedinca) ne analizirajući individualne, genetički temeljene razlike u djelovanju lijeka. Farmakogenomika može pomoći fokusirati efektivnu terapiju na male subpopulacije pacijenata koji izražavaju isti fenotip bolesti koji je karakteriziran specifičnim genetičkim profilom. Odgovor na imunomodulatorno liječenje idiopatskog nefrotskog sindroma stoga značajno ovisi o genetičkim karakteristikama bolesnika. Pretpostavka je da će terapija u genetički definiranim subpopulacijama biti učinkovitija i manje toksična nego u širokoj populaciji.

*Osnovni postupci:* Genotipizacija CYP3A4, ABCB1, ABCC2, UGT1A9 se provodi PCR metodama u stvarnom vremenu (Real-time PCR methods).

*Rezultati:* Rezultati farmakogenomskih istraživanja bili bi od praktične koristi u pristupu bolesnicima s idiopatskim nefrotskim sindromom u pogledu izbora optimalnog liječenja i izbjegavanja mogućih toksičnih nuspojava. Dosadašnji rezultati ukazuju na moguću povezanost polimorfizama MDR1/ABCB1 i MRP2/ABCC2 s rezistencijom na steroide u liječenju idiopatskog nefrotskog sindroma.

*Zaključci:* Od farmakogenomskih istraživanja očekuje se doprinos razumijevanju patofiziologije nefrotskog sindroma što će imati implikacije na liječenje te djece u smislu izbora najboljeg lijeka, kako bi se izbjeglo u određenim slučajevima nepotrebno i skupo liječenje imunosupresivima.

Deskriptori: NEFROTSKI SINDROM, FARMAKOGENOMIKA, DJECA

### UVOD

Farmakogenomika je znanstvena grana koja ispituje ulogu genetičke predispozicije u učinkovitosti te podložnosti razvoju nuspojava pri primjeni nekog lijeka. Farmakogenomski pristup se oslanja na proučavanje varijacija sekvenci gena koje mogu utjecati na farmakokinetiku i/ili farmakodinamiku lijeka. Genetička varijabilnost metaboličkih

enzima, transportnih sustava i ciljnih mjesta djelovanja lijeka može biti u podlozi razvoja rezistencije ili ozbiljnih nuspojava. Budući da mnogi geni mogu utjecati na uspješnost farmakoterapije ili toksičnost, proces odabira najoptimalnijeg lijeka i njegove doze može biti složen i zahtjevan. Stoga racionalna optimizacija upotrebe lijekova, prema odgovarajućem genotipu pacijenata, treba osigurati maksimalnu efikasnost sa minimalnim nepoželjnim efektima. Takvi pristupi imaju za cilj stvaranje personalne medicine, u kojoj su lijekovi i kombinacije lijekova optimizirane prema individualnom genetičkom ustrojstvu. Farmakogenomska analiza može također ukazati i na gene koji mogu imati ulogu u patogenezi određenog stanja i tako predstavljati nove potencijalne mete za terapiju. To može dovesti do otkrića lijeka, služiti njegovoj individualnoj primjeni ali i prevenciji bolesti. Ona inkorporira različite

tehnike molekularne biologije od analize pojedinačnih polimorfizama do sekvenciranja čitavih gena i genoma te bioinformatike.

Procjenjuje se da su štetne reakcije na lijekove peti uzrok smrti u nekim državama, primjerice SAD-u. Plasiranje novog lijeka na tržište trenutno iznosi preko 500 milijuna dolara, što ga čini ekonomski neisplativim za male subpopulacije. Farmakogenomika može pomoći u fokusiranju učinkovite terapije na male subpopulacije pacijenata koji izražavaju isti fenotip bolesti koji je karakteriziran specifičnim genetičkim profilom. Pretpostavka je da će terapija u genetički definiranim subpopulacijama biti učinkovitija i manje toksična nego u širokoj populaciji.

*Idiopatski nefrotski sindrom.* Nefrotski sindrom (NS) je klinička dijagnoza definirana proteinurijom, hipoalbumi-

<sup>1</sup>Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu  
<sup>2</sup>Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"  
<sup>3</sup>Klinički Zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinički bolnički centar Zagreb, Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet

Adresa za dopisivanje:  
Prof. dr. sc. Danko Milošević  
Klinika za pedijatriju  
Klinički Bolnički Centar Zagreb  
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu  
10000 Zagreb, Kišpatičeva 12  
E-mail: danko.milosevic@zg t-com.hr

nemijom, hiperlipidemijom i edemima. Pokretački mehanizam NS je proteinurija. Proteinurija nastaje disfunkcijom glomerulske filtracijske barijere. Ova se barijera sastoji od bazalne membrane (GBM), pokrivene iznutra fenestriranim endotelom, a izvana visceralnim epitelom tzv. podocitima koji stvaraju primarne i sekundarne izdanke, tzv. nožice koji se međusobno isprepliću. Između nožica podocita nalaze se uski prostori premošteni tankom membranom na kojoj se odvija filtracija (tzv. *slit dijafragma*).

NS se može javiti primarno ili idiopatski i sekundarno u sklopu drugih bolesti. Većinom je sporadičan, no u oko 3-5% slučajeva može se javljati i obiteljski, vezano uz mutacije gena koji kodiraju proteine podocita i slit dijafragme (1).

Idiopatski nefrotski sindrom je česta bolest glomerula u svijetu, pa tako i u Hrvatskoj. Prema podacima Registra biopsijom dokazanih bolesti bubrega u djece u Hrvatskoj na njega otpada 31,03% slučajeva (2).

Etiologija idiopatskog nefrotskog sindroma (INS-a) nije razjašnjena. Tijekom zadnja tri desetljeća istraživanja etiopatogeneze su bila usmjerena na povezanost INS-a s imunim sustavom, što je i dovelo do uspješne primjene kortikosteroida i drugih imunomodulatora u liječenju ove bolesti (3, 4).

Iskustvo je pokazalo da je INS heterogena bolest obzirom na dob javljanja, težinu kliničke slike, tijek bolesti, histološke promjene, odgovor na liječenje kortikosteroidima i drugim imunomodulatorima.

Histološke promjene predstavljaju zlatni standard klasifikacije INS-a (5). Najčešće se radi o minimalnim promjenama (MP) pri čemu se na svjetlosnoj mikroskopiji ne vidi nikakvih promjena, dok se na elektronskoj mikroskopiji vidi stapanje nožica podocita, karakteristična, ali ne i strogo specifična promjena (vidi se i kod drugih proteinuričnih bolesti bubrega). U manjeg broja slučajeva nalazi se difuzna mezangijska proliferacija (DMEP) odnosno fokalna segmentalna glomeruloskleroza (FSGS).

Ishod bolesti varira. Nalaz MP se vezuju za dobru prognozu ishoda bolesti, dok je ona u ostalih histoloških oblika znatno nepovoljnija. Posebno je FSGS značajan uzrok zatajenja bubrega, čineći 5% svih slučajeva zatajenja bubrega u odraslih, a 15-20% u djece (6). Nedavni izvještaji govore o promjeni učestalosti pojedinih histoloških oblika, sa sve manjim brojem bolesnika s MP i porastom broja bolesnika s FSGS (7). Pokazalo se međutim da prognoza INS-a bolje korelira s odgovorom na liječenje kortikosteroidima nego s histološkom slikom (8). Oni bolesnici koji odgovore na liječenje kortikosteroidima imaju povoljan ishod bolesti, dok oni koji odgovore samo djelomično ili uopće ne odgovore na liječenje imaju nepovoljan tijek bolesti s potencijalnim razvojem zatajenja bubrega.

Ključno je dakle pitanje kad se javi INS kako znati kakva će biti klinička prezentacija i tijek bolesti, moguća histološka slika i da li će bolesnik biti steroid senzitivn ili steroid rezistentan. Za sada nema nekog ranog dijagnostičkog testa koji bi dao pouzdan odgovor na to pitanje.

Farmakogenomska istraživanja nefrotskog sindroma trebala bi doprinijeti razumijevanju patofiziologije nefrotskog sindroma, te će imati implikacije na liječenje te djece u smislu izbora najboljeg lijeka, kako bi se izbjeglo nepotrebno i skupo liječenje imunosupresivima (9-12).

U nefrotskom sindromu u djece do sada smo proveli farmakogenomsko ispitivanje za lijekove: kortikosteroidi, ciklosporin, endoksan, azatioprin, mikofenolat mofetil. Ispitala se povezanost farmakogenetičkih parametara koji uključuju transportne proteine, te metaboličke enzime faze I i II sa ishodom liječenja te su dobiveni preliminarni rezultati. Geni i polimorfizmi od interesa:

- transportni proteini: ABCB1/MDR1 (C1236T, G2677T/A, C3435T)
- ABCC2/MRP2 (C-24T, G1249A)
- citokromi P450 CYP: CYP3A4/5
- UGT1A9 (C-440T)

Uključena su djeca s INS-om u koje je ta dijagnoza postavljena i koja se liječe u Zavodu za nefrologiju Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra u Zagrebu. Dijagnoza NS je u sve djece postavljena na temelju edema, masivne proteinurije (>40 mg/m<sup>2</sup>/sat), hipalbuminemije (<2,5 g/dl) i hiperlipidemije, a dijagnoza INS-a je postavljena nakon što su isključeni svi poznati uzroci sekundarnog NS. Broj bolesnika koji će biti uključen u studiju predviđa se na 100.

Iz medicinske dokumentacije svakog bolesnika analizirani su slijedeći podaci: dob kod postavljanja dijagnoze, spol, obiteljska pojava bubrežne bolesti, prisustvo hematurije, razina proteinurije, serumski albumin, serumski kreatinin kod prve obrade, krvni tlak, bubrežna funkcija određena s GFR kod prve obrade, nalaz biopsije bubrega i patohistološka dijagnoza, relapsi bolesti, vrijeme do eventualne pojave bubrežne insuficijencije odnosno konačnog bubrežnog zatajenja. Posebno će se analizirati odgovor na liječenje različitim lijekovima.

Hematurija je definirana prisutvom 5 ili više eritrocita u urinu po mikroskopskom polju pri velikom povećanju (40×) (13). Hipertenzija je definirana kao sistolički ili dijastolički tlak preko 95 per centile za spol i visinu (14). GFR je određena prema Schwarzovoj formuli (15). Patohistološka dijagnoza je postavljena biopsijom bubrega i analizom biopata s pomoću svjetlosne, imunofluorescentne i elektronske mikroskopije. Nalaz je klasificiran prema kriterijima Internacionalne studijske grupe za bubrežne bolesti djece (ISKDC) (5). Pozitivni odgovor na liječenje kortikosteroidima odnosno remisija bolesti je definirana nestankom proteinurije (<4 mg/m<sup>2</sup>/sat) tri dana uzastopce. Bolesnik je smatran rezistentnim ako nije nastupila remisija bolesti nakon 4 tjedna liječenja kortikosteroidima. Standardno je početno liječenje steroidima od 60mg/m<sup>2</sup>/dan razdijeljeno u 3-4 obroka tijekom 4 tjedna, potom se prelazi na diskontinuiranu terapiju (35 mg/m<sup>2</sup>/dan) svaki drugi dan ujutro s postupnim snižavanjem i ukidanjem kroz narednih 8 tjedana. Relapsom se smatrala pojava masivne proteinurije u bolesnika koji je bio u remisiji. Česti relapsi su definirani pojavom 2 relapsa unutar 6 mjeseci

Tablica 1. Deskriptivna statistika za dob, spol i histološki nalaz biopsije bubrega u djece s nefrotskim sindromom

|   |                      |
|---|----------------------|
| Dob   | 9,9 godina           |
| Spol  | m:ž = 33:24 (1:0,73) |
| Minimalne glomerularne promjene (MCNS)          | 27                   |
| Fokalna segmentalna glomeruloskleroza (FSGS)    | 17                   |
| Mezangijski glomerulonefritis (MN)              | 8                    |
| Difuzni membranozni glomerulonefritis           | 2                    |
| Membranska nefropatija                          | 1                    |
| Membranoproliferativni glomerulonefritis tip II | 1                    |
| IgA nefropatija                                 | 1                    |
| Ukupno  | 57                   |

nakon prestanka prvog davanja steroida ili 3 ili više relapsa u bilo kojem 12-mjesečnom periodu u inicijalno steroid senzitivnog bolesnika. Ovisnost o steroidima je definirana s pojavom 2 uzastopna relapsa u tijeku liječenja steroidima ili

unutar 14 dana po ukidanju steroida. U djece koja su steroid rezistentna, steroid ovisna ili imaju česte relapse s toksičnim učincima kortikosteroidima daju se drugi lijekovi: ciklosporin, ciklofosfamid, rituximab, levamisol).

Tablica 2. Deskriptivna statistika za bolest minimalnih promjena (MCNS), fokalnu segmentalnu glomeruloskleroza (FSGS) i mezangijski glomerulonefritis (MN) u djece s nefrotskim sindromom s obzirom na proteinuriju i serumski kreatinin

|      | proteinurija | serumski kreatinin |
|------|--------------|--------------------|
| MCNS | 4,79         | 55,36              |
| FSGS | 3,04         | 64,83              |
| MN   | 1,17         | 50,44              |

Tablica 3. Deskriptivna statistika za bolest minimalnih promjena (MCNS), fokalnu segmentalnu glomeruloskleroza (FSGS) i mezangijski glomerulonefritis (MN) u djece s nefrotskim sindromom s obzirom na osjetljivost na steroide (S), ovisnost o steroidima (O) i rezistenciju na steroide (R)

|      | S  | O | R |
|------|----|---|---|
| MCNS | 26 |   | 1 |
| FSGS | 8  |   | 9 |
| MN   | 6  | 1 | 1 |

Tablica 4. Deskriptivna statistika za bolest minimalnih promjena (MCNS), fokalnu segmentalnu glomeruloskleroza (FSGS) i mezangijski glomerulonefritis (MN) u djece s nefrotskim sindromom s obzirom na terapiju

|      | KS | Ciklosporin | Rituximab | Ciklofosfamid | simptomatska | Levamisol |
|------|----|-------------|-----------|---------------|--------------|-----------|
| MCNS | 26 | 6           |           |               |              |           |
| FSGS | 8  | 4           | 2         | 1             | 1            | 1         |
| MN   | 5  | 2           |           | 1             | 1            |           |

Ispitanici su grupirani u dvije skupine: one koji su odgovorili na liječenje nestankom kliničko-laboratorijskih karakteristika nefrotskog sindroma i one koji nisu odgovorili na liječenje. Kontrolna skupina sastoji se od zdrave djece iste dobi i spola.

#### PRELIMINARNI REZULTATI

Preliminarni rezultati deskriptivne statistike za dob, spol i histološki nalaz biopsije bubrega u djece s nefrotskim sindromom prikazani su u Tablici 1. Najviše ima djece s minimalnim glomerularnim promjenama (MCNS), zatim s fokalnom segmentalnom glomeruloskleroza (FSGS) i djece s mezangijskim glomerulonefritisom (MN). Stoga su ove tri grupe djece detaljnije analizirane.

Veća proteinurija se nalazi u skupine djece s MCNS i FSGS u odnosu na djecu s MN dok razina serumskog kreatinina nije klinički značajnije odstupala između navedenih skupina (Tablica 2).

Očekivano, MCNS pokazuje dobar odgovor na kortikosteroidnu terapiju, jedno dijete s steroid rezistentnim MCNS imalo je dobar odgovor na ciklosporin. FSGS pokazuje približno podjednaku osjetljivost i rezistenciju na terapiju kortikosteroidima. Steroid rezistentna FSGS liječena je ciklosporinom, rituximabom, ciklofosfamidom i levamisolom do potpune ili djelomične remisije nefrotskog sindroma. MN pokazuje dobar odgovor na kortikosteroide, jedno dijete je zbog ovisnosti o steroidima liječeno ciklosporinom, a jedno zbog rezistencije na steroide ciklosporinom i ciklofosfamidom (Tablica 3 i 4).

Dosada prikupljeni rezultati farmakogenomskih analiza ukazuju na moguću povezanost polimorfizama gena transportnih proteina MDR1/ABCB1

Tablica 5.  
Farmakogenomska analiza za steroid rezistentni nefrotski sindrom

| MDR1/ABCB1 G2677T/A | MDR1/ABCB1 C3435T | MDR1/ABCB1 C1236T | MRP2/ABCC2 C-24T | MRP2/ABCC2 G1249A | AT1R 1166A>C |
|---------------------|-------------------|-------------------|------------------|-------------------|--------------|
| 0                   | 0                 | CT                | CT               | AA                | AA           |
| TT                  | TT                | TT                | CT               | GG                | AC           |
| GT                  | CT                | 0                 | CC               | GG                | CC           |
| 0                   | CT                | CT                | CC               | GG                | AC           |
| GA                  | TT                | CT                | CC               | GG                | AC           |
| GG                  | CT                | 0                 | CC               | GA                | AA           |
| 0                   | CC                | CC                | CC               | GA                | AA           |
| TT                  | TT                | 0                 | CC               | GG                | AA           |
| 0                   | CT                | CT                | CT               | GG                | AA           |
| 0                   | 0                 | 0                 | 0                | 0                 | AA           |
| GG                  | CT                | 0                 | CT               | AA                | AA           |

(C1236T, G2677T/A, C3435T) i MRP2/ABCC2 (C-24T i ABCC2 G1249A) s rezistencijom na liječenje kortikosteroidima idiopatskog nefrotskog sindroma u djece (Tablica 5). Ovi preliminarni rezultati trebaju biti potvrđeni na većoj skupini ispitanika. Naši preliminarni rezultati potvrđuju nalaze istraživanja u egipatskoj pedijatrijskoj populaciji koji ukazuju da polimorfizmi gena MDR1 C3435T ili G2677T/A predstavljaju rizični čimbenik povećane osjetljivosti, ranije pojavnosti NS, te rezistencije na liječenje steroidima (21). I rezultati najnovije publicirane studije u slovačkoj pedijatrijskoj populaciji potvrđuju ulogu transportnog proteina MDR1 u nefrotskom sindromu (22). Zaključci istraživanja u korejskoj pedijatrijskoj populaciji također ističu da odgovor na terapiju steroidima u djece s NS može biti određen i genetičkim varijacijama MDR1 (23).

#### ZAKLJUČCI

Rezistencija na kortikosteroidnu terapiju u djece je definirana neuspjehom remisije bolesti nakon 4 tjedna liječenja kortikosteroidima. Za to su vrijeme već izražene nuspojave kortikosteroidne terapije (cushingov sindrom) bez zadovoljavajućeg terapijskog učinka. Farmakogenomska istraživanja usmjerena prema genetički definiranim subpopulacijama nefrotskog sindroma imaju za svrhu izbjegavanje ovih učinaka kortikosteroidne terapije. Premda studija nije

završena, dosadašnja analiza ukazuje na mogućnost postojanja povezanosti polimorfizama MDR1 i ABCC2 s rezistencijom na idiopatski nefrotski sindrom u djece. Detaljnija rasprava, dok ne pristigne završna statistička analiza rezultata, nije moguća.

Autori izjavljuju da nisu bili u sukobu interesa.  
Authors declare no conflict of interest.

#### LITERATURA

- Niaudet P. Genetic forms of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 1313-8.
- D. Batinić, M. Šćukanec-Špoljar, D. Milošević, M. Šubat-Dežulović, M. Saraga, J. Đelmiš, Z. Purić, A. Cvitković-Kuzmić, Lj. Nižić, K. Vrljićak, M. Matković, H. Kniewald, I. Borojević, D. Batinić, L. Grković, S. Flajšman, Đ. Košljandić-Vukić, M. Čorić, M. Glavina-Dundov, G. Đorđević, N. Skitarelić, M. Spajić. Clinical and pathohistological characteristics of biopsy-proven renal diseases in children in Croatia. 40th Annual Meeting of European Society for Paediatric Nephrology, Palermo, 2006, *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1608.
- van den Berg JG, Weening JJ. Role of the immune system in the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome. *Clinical Science* 2004; 107: 125-36.
- Grimbert P, Audard V, Remy P, Lang P, Sahali D. Recent approaches to the pathogenesis of minimal-change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 245-8.
- International Study of Kidney Disease in Children. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at the time of diagnosis. *Kidney Int* 1978; 13: 159-65.

6. Ichikawa I, Fogo A. Focal glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 374-91.

7. Bonilla-Felix M, Parra C, Dajani T. Changing patterns in the histopathology of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Kidney Int* 1999; 55: 1885-90.

8. Niaudet P. Steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome in children. U: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (ur). *Pediatric Nephrology*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004, str. 557-73.

9. Zhao W, Elie V, Baudoin V, Bensman A, Andre JL, Brochard K, Broux F, Cailliez M, Loirat C, Jacqz-Aigrain E. Population pharmacokinetics and Bayesian estimator of mycophenolic acid in children with idiopathic nephrotic syndrome. *J Clin Pharmacol* 2010; 69 (4): 358-66.

10. Chaumais MC, Gamier A, Chalard F, Peuchmaur M, Dager S, Jacqz-Aigrain E, Deschenes G. Fatal pulmonary fibrosis after rituximab administration. *Pediatr Nephrol* 2009; 24 (9): 1753-5.

11. Magnasco A, Rossi A, Catarsi P, Gusmano R, Ginevri F, Perfumo F, Ghiggeri GM. Cyclosporin and organ specific toxicity: clinical aspects pharmacogenetics and perspectives. *Curr Clin Pharmacol* 2008; 3 (3): 166-73.

12. Sharda SV, Gulati S, Tripathi G, Jafar T, Kumar A, Sharma RK, Agrawal S. Do glutathione-S-transferase polymorphisms influence response to intravenous cyclophosphamide therapy in nephrotic syndrome? *Pediatr Nephrol* 2008; 23 (11): 2001-6.

13. Vlatković G. Dijagnostički postupci i testovi kod bubrežnih bolesti-pregled mokraće. U: Vlatković G. Bolesti mokraćnih organa u djece, 2. izd. Zagreb: Školska knjiga, 1985; 47-63.

14. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. Update on the 1987 Task Force Report on high blood pressure in children and adolescents: a Working Group Report from the National High Blood Pressure education Program. *Pediatrics* 1996; 98: 649-58.

15. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma ceratinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34: 571-90.

16. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cell. *Nucl. Acid. Res.* 1988; 16: 1215.

17. Arjomand-Nahad F, Diefenbach K, Landt O, Gaikovitch E, Roots I. Genotyping of the tri-

allelic variant G2677T/A in MDR1 using Light Cycler with locked-nucleic-acid-modified hybridization probes. *Anal. Biochem.* 2004; 334: 201-3.

18. Oselin K, Gerloff T, Mrozikiewicz PM, Roots I. MDR1 polymorphisms G2677T in exon 21 and C3435T in exon 26 fail to affect rhodamine 123 efflux in peripheral blood lymphocytes. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2003;17: 463-9.

19. Mor-Cohen R, Zivelin A, Rosenberg N, Shani M, Muallem S, Seligsohn U. Identification and Functional Analysis of Two Novel Mutations in the Multidrug Resistance Protein 2 Gene in Israeli Patients with Dubin-Johnson Syndrome. *J Biol Chem* 2001; 276 (40): 36923-30.

20. Naesen M, Kuypers DRJ, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Multidrug Resistance Protein 2 Genetic Polymorphisms Influence Mycophenolic

Acid Exposure in Renal Allograft Recipients. *Immunobiol Genomics* 2006; 82 (8): 1074-84.

21. Youssef DM, Attia TA, El-Shal AS, Abdelomety FA. Multi-drug resistance-1 gene polymorphisms in nephrotic syndrome: impact on susceptibility and response to steroids. *Gene.* 2013; 530 (2): 201-7.

22. Cizmarikova M, Podracka L, Klimcakova L, Habalova V, Boor A, Mojzis J, Mirossay L. MDR1 polymorphisms and idiopathic nephrotic syndrome in Slovak children: preliminary results. *Med Sci Monit* 2015; 21: 59-68.

23. Choi HJ, Cho HY, Ro H, Lee SH, Han KH, Lee H, Kang HG, Ha IS, Choi Y, Cheong HI. Polymorphisms of the MDR1 and MIF genes in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011; 26 (11): 1981-8.

#### Summary

#### FARMAKOGENOMIC OF NEPHROTIC SYNDROME

D. Milošević, D. Batinić, AM. Potkonjak, N. Božina

*Aim: Recent therapy of nephrotic syndrome in children is based on large population studies (basically on statistic analysis of population response to therapy hoping to predict single patient drug performance) ignoring all individual genetically based drug differences. Farmacogenomic may focus effective therapy on small subpopulation of patients with the equivalent disease phenotype characterized by specific genetic profile. Response to immunomodulatory therapy of nephrotic syndrome therefore significantly depends of patient's genetic characteristics. Assumption is that such therapy will be more effective and less toxic in genetically defined subpopulation.*

*Materials and methods: Genotyping CYP3A4, ABCB1, ABCC2, UGT1A9 is conducted using real time PCR methods.*

*Results: Results of pharmacogenomic research assume practical approach to idiopathic nephrotic syndrome therapy with optimal drug choice avoiding toxic side-effects. A possible connection of MDR1 and ABCC2 C-24T i ABCC2 G1249Aex10 with resistance to nephrotic syndrome is assumed.*

*Conclusion: Pharmacogenomic research can improve pathophysiology of nephrotic syndrome with consecutive implications to the best therapy choice, thus avoiding costly and unnecessary immunosuppressive therapy*

Descriptors: NEPHROTIC SYNDROME, FARMAKOGENOMIC, CHILDREN

Primljeno/Received: 13. 3. 2015.

Prihvaćeno/Accepted: 28. 3. 2015.