

Ensimmäinen genomien laajuinen assosiaatiotutkimus (GWAS) rokuronin kulutuksesta osoittaa yhteyden geeniin *SLCO1A2*

Sirkku Ahlström¹, Paula Bergman², Ritva Jokela¹, Linda Ottensmann³, Ari Ahola-Olli³, Matti Pirinen^{3,4,5}, Klaus T Olkkola¹, Mari A Kaunisto^{*3}, Eija Kalso^{*1,6,7}

¹Anestesiologia ja tehohoito, Helsingin yliopisto ja HUS, ²Kansanterveystieteen osasto, biostatistiikan keskus, Helsingin yliopisto ja HUS, ³Suomen molekyyli lääketieteen instituutti FIMM, Helsinki Institute of Life Science, Helsingin yliopisto, ⁴Tietotekniikan tutkimuslaitos HIIT ja Matematiikan ja tilastotieteen osasto, Helsingin yliopisto, ⁵Kansanterveystieteen osasto, Helsingin yliopisto, ⁶Farmakologian osasto, Helsingin yliopisto, ⁷SleepWell Research Programme, Lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto, *Yhtä suuri osuus

TUTKIMUKSEN TARKOITUS. Rokuroni on laajasti käytetty hermolihasliikoksen salpaaja. Se poistuu elimistöstä muuntumattomana virtsaan (10–25 %) ja sappinesteeseen (> 70 %).¹ Sekä munuaisten että maksan vajaatoiminta vähentää rokuronin puhdistumaa ja pidentää sen vaikutusta. Riittävä annostus vaihtelee suuresti yksilöiden välillä, eikä munuais- ja maksatoiminta tätä yksin selitä. Ikää, naisukupuolta, asetyyli-koliinireseptoreihin vaikuttavia tiloja, tupakointia, maksan verenkierto-olosuhteita, etnisyyttä ja sytokromi P450 -entsyymejä on esitetty muina vaikuttavina tekijöinä. Tässä työssä tutkimme farmakogeneettisten tekijöiden merkitystä rokuronin annostukseen. Koko genomien kattavassa assosiaatioanalyysissä (genome-wide association study, GWAS) havainnoidaan yhden emäksen vaihdoksia (single nucleotide polymorphism, SNP) perimässä ja niiden yhteyttä tutkittuun muuttuun.

AINEISTO JA MENETELMÄT. 1 000 naispotilaan rintasyöpäleikkaus tehtiin standardoidussa yleisanestesiassa,

jota ylläpidettiin propofolilla ja remifentaniili-infuusiolla. Hermostolihasliikoksen salpaus ylläpidettiin intubaatioannoksen jälkeen rokuronilla tasolla TOF 0–10 %. Genotyypitys tehtiin verinäytteestä mikrosirutekniikalla. GWAS analysoitiin additiivisella lineaarisella regressiomallilla PLINK-ohjelmistolla. Myös kliinisten muuttujien yhteyttä rokuronin kulutukseen anestesian aikana analysoitiin lineaarisella regressiomallilla. Tulosten tulkinnaassa käytettiin FINEMAP-ohjelmistoa sekä GTeX v8 -tietokantaa.

TULOKSET. Tutkimuksen lopullinen potilasmäärä oli 918. Tutkituista kliinisistä muuttujista havaitsimme tilastollisesti merkitsevän yhteyden ($p < 0,001$) rokuronin kulutuksen (mg/kg/min) ja BMI:n, propofolin ja remifentaniilin kokonaiskulutuksen (mg/kg/min), ASA-luokan, alkoholinkäytön ja leikkaustyyppin (mastektomia/resektio) välillä. GWAS osoitti erittäin merkitsevän yhteyden rokuronin kulutuksen ja geenin *SLCO1A2* SNP:ien rs7967354 ($p = 5,3e^{-11}$) sekä rs11045995 ($p = 1,4e^{-10}$) välillä. Yhteys

samaan geeniin on havaittu myös aiemmassa pieneen potilasmäärään perustuvassa työssä.² Anestesian aikaista rokuronin kulutusta kuvaavassa lineaarisessa regressiomallissa kliiniset muuttujat ja GWAS:ssa havaitut geneettiset tekijät selittivät 41 % rokuronin annosvaihtelusta.

JOHTOPÄÄTÖKSET. *SLCO1A2*-geeni koodaa OATP1A2-kuljetusproteiinia, joka osallistuu muun muassa lääkkeiden eritykseen sappinesteeseen. *SLCO1A2* on merkittävästi yhteydessä rokuronin kulutukseen. Perimmäinen mekanismi, jolla *SLCO1A2*-geenissä tai sen säätelyalueella olevat variantit vaikuttavat kulutukseen, jää vielä selvitetäväksi. ■

Viitteet

1. Proost JH, Eriksson LI, Mirakhor RK, Roest G, Wierda JM. Urinary, biliary and faecal excretion of rocuronium in humans. *Br J Anaesth* 2000; 85(5): 717-723, doi: 50007-0912(17)36859-9 [pii]
2. Costa ACC, Coelho EB, Lanchote VL, et al. The *SLCO1A2*-189_-188InsA polymorphism reduces clearance of rocuronium in patients submitted to elective surgeries. *Eur J Clin Pharmacol* 2017; 73(8): 957-963, doi: 10.1007/s00228-017-2243-1 [doi]