

Abstrakt

Četnost vybraných genetických polymorfismů cytochromu P450 v české populaci a vliv genotypu CYP2C9 na hypolipidemické působení fluvastatinu

Úvod: Jedním z hlavních faktorů geneticky podmíněné variability v odpovědi organismu na podané léčivo je rozdílná katalytická aktivita enzymů metabolizujících léčiva, způsobená zejména genetickými polymorfismy enzymů rodiny cytochromu P450. Předkládaná disertační práce zpracovává toto téma ve dvou navazujících okruzích a to formou komentáře k vlastním originálním publikacím. Cílem první části práce je stanovit frekvenci výskytu funkčně významných variantních alel tří základních isoenzymů cytochromu P450: CYP2D6, CYP2C9 a CYP2C19 v české populaci, predikovat prevalence fenotypu pomalých metabolizátorů a výsledky porovnat s údaji z jiných populací. Druhá část je zaměřena na studium vlivu CYP2C9 genotypu na hypolipidemický účinek fluvastatinu u hypercholesterolemických pacientů.

Metody: Genotypizace polymorfismů byla provedena metodou PCR-RFLP. Frekvence výskytu alel CYP2D6*1, *6, *5, *4, *3 a duplikace genu byla stanovena u 233 zdravých dobrovolníků, CYP2C9*1, *2, *3 u 254 subjektů a CYP2C19*1, *2, *3 u 218 subjektů. Do prospektivní studie bez intervencí do standardních postupů hypolipidemické léčby fluvastatinem bylo zařazeno 87 pacientů z toho 48 pacientů užívalo fluvastatin v monoterapii. Biochemická a klinická data byla shromažďována před a 12 týdnů po nasazení terapie fluvastatinem (80mg/den).

Výsledky a závěry: Fenotyp pomalého metabolizátora CYP2D6 lze predikovat u 6,7% české populace a asi 2% české populace můžeme řadit mezi pomalé metabolizátory substrátů CYP2C19 a CYP2C9. Frekvence sledovaných funkčně variantních alel CYP2D6, CYP2C9 a CYP2C19 a predikovaných fenotypů české populace je shodná s ostatními bělošskými populacemi. Hypolipidemický účinek fluvastatinu závisí mimo jiné také na genotypu CYP2C9. Genotyp CYP2C9*1/*3 je asociován s výraznějším snížením LDL-cholesterolu (39,95% u*1/*3 oproti redukci o 22,35% u *1/*1 a 29,92% u *1/*2 genotypu) a obdobný trend lze pozorovat i u snížení celkového cholesterolu. Ve skupině pacientů se bohužel nevyskytl variantní homozygot *3/*3, který by posílil statistickou významnost této závislosti.

Závěrem lze konstatovat, že zavedením a optimalizací metodik, a stanovením frekvence výskytu základních polymorfismů isoenzymů CYP, které dle literárních zdrojů metabolizují přes 40 % podávaných farmak, jsme poskytli referenční rámec pro následný výzkum v poli klinických aplikací a podpořili snahy o zavedení individualizované farmakoterapie.

Klíčová slova: cytochrom P450, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, jednonukleotidový bodový polymorfismus, česká populace, individualizovaná farmakoterapie, fluvastatin, hypercholesterolemie