

Abstrakt

Frekvence výskytu vybraných bodových polymorfismů CYP2C8 a MDR1 v české populaci a jejich vliv na působení amiodaronu

Úvod: Variabilita lékové odpovědi je někdy podmíněna genetickými rozdíly v metabolismu a transportu léčiv. Interindividuální rozdíly jsou často způsobeny polymorfismy, které ovlivňují biotransformační aktivitu enzymů a expresi transportérů.

V disertační práci jsme věnovali pozornost cytochromu P450 izoenzymu CYP2C8 a MDR1. Nejprve jsme popsali frekvenci výskytu vybraných variantních alel CYP2C8*2, CYP2C8*3 (2 substituce v exonu 3 a 8, CYP2C8*3G416A a CYP2C8*3A1196G), CYP2C8*4, CYP2C8 P404A u zdravé české populace a variantních alel MDR1 v exonech: 26 C3435T, 21 G2677A/T, 12 C1236T a 17 T-76A. Následně jsme sledovali vliv těchto polymorfismů na působení amiodaronu u vybraného souboru pacientů.

Metody: Genotyp MDR1 a CYP2C8 jsme stanovili pomocí PCR-RFLP za využití specifických restrikčních enzymů a primerů. Frekvence genotypů MDR1 jsme určili u 189 zdravých dobrovolníků a CYP2C8 u 161 zdravých osob. Do sledování jsme dále zařadili 63 pacientů užívajících amiodaron déle než dva měsíce. Jejich léčbu jsme posuzovali ze záznamů lékařské dokumentace, s využitím standardních biochemických a hematologických vyšetření a záznamů EKG. Koncentrace amiodaronu a jeho metabolitu N-desethylamiodaronu byly hodnoceny HPLC analýzou.

Výsledky a závěry: Sníženou expresi genu MDR1, která je spojena s výskytem variantní alely 3435T v exonu 26 u homozygotů, jsme zjistili u 33,9% subjektů. Nejčastěji se vyskytující variantní alelu CYP2C8*3, spojenou s fenotypově nižší aktivitou enzymu, jsme našli u 10,9% české populace. Distribuce ostatních alel je shodná s jinými bělošskými populacemi. Přítomnost variantní alely MDR1 v exonu 26 3435T byla spojena se statisticky vyššími koncentracemi amiodaronu a jeho aktivního metabolitu. Statisticky významně vyšší koncentrace léčiva jsme prokázali i za současné přítomnosti variantní alely CYP2C8*3 a MDR1 3435T. Tyto nálezy jsme potvrdili haplotypovou analýzou, kdy ve shodě s literaturou, jedinci s haplotypem 12 měli statisticky významně vyšší koncentrace léčiva. U nemocných s amiodaronem jsme pozorovali vyšší hodnoty TSH za přítomnosti dvou variantních alel v exonu 26, 5,62 U/l oproti 2,31 U/l u homozygotů s wild-type alelou.

Naše výsledky frekvence častých polymorfismů MDR1 a CYP2C8 v české populaci umožňují interpretaci výsledků klinických studií získaných v odlišných populacích a vytvářejí základ pro optimalizaci terapie vybranými léčivy

Klíčová slova: amiodaron, cytochrom P450, CYP2C8, česká populace, farmakogenetika, jednonukleotidový bodový polymorfismus, MDR1, P-glykoprotein