

## CYP2C19 (Cytochrom P450 2C19)

---

- Mezi nejznámější enzymy ovlivňující metabolismus léků, patří cytochrom P450 2C19 (CYP2C19), který je kódován genem *CYP2C19*.
- CYP2C19 zodpovídá za metabolismus a eliminaci cca 10 % léčiv.
- Nedostatek enzymu CYP2C19 se dědí. Genetické rozdíly ovlivňují rychlost metabolismu léčiva jedince a určují, jestli je normální metabolizátor (bez mutace), rychlý nebo ultrarychlý metabolizátor, střední metabolizátor nebo pomalý metabolizátor.
- Jedinci s pomalým metabolismem (PM) vykazují snížený metabolismus léčiv, a proto vyžadují nižší dávky, aby se zabránilo toxickým účinkům farmak. Ultrarychlí a rychlí metabolizátoři snesou vyšší dávky léků.
- Nepříznivé účinky způsobené zvýšenou hladinou léčiva v krvi se objevují častěji u jedinců s pomalým metabolismem.

### GEN CYP2C19 OVLIVŇUJE RYCHLOST METABOLISMU LÉKU A JEHO ÚČINNOU DÁVKU.

#### PŘÍKLADY LÉKŮ KTERÉ CYP2C19 OVLIVŇUJE:

- omeprazol, valproát, metamfetamin (pervitin)
- protidestičkový lék klopidogrel
- antikonvulzivní mefenytoin
- antimalarický lék proguanil
- anxiolytický lék diazepam
- antidepressiva: citalopram, imipramin a amitriptylin

Další informace o CYP2C19 naleznete zde:

<https://www.pharmgkb.org/haplotype/PA165980635/clinicalAnnotation>

## CO VÍME O CYTOCHROMECH?

Lidský cytochrom 450 (CYP) je superrodina enzymů (hemoproteinových monooxygenáz), které oxidují mnoho sloučenin a xenobiotik uvnitř organismu. Dosud bylo identifikováno 18 lidských CYP rodin, kódovaných nejméně 57 geny a 58 pseudogeny.

Léky užíváme ve formě tzv. proléčiv a jejich úpravou se produkují neaktivní nebo toxické sloučeniny. Ty působí nežádoucí účinku jednotlivých léků. Za metabolismus přibližně 90 % používaných léků jsou u lidí zodpovědné izoformy CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C6, CYP2E1 a CYP3A4.

Genetické variace vyplývající převážně z jednonukleotidových polymorfismů/mutací vysvětlují velkou část interindividuální variability aktivity enzymů CYP.

## EXISTUJÍ GENETICKÉ ZMĚNY V GENU CYP2C19?

- Genetické polymorfismy CYP2C19 obecně vedou k 5-ti fenotypům metabolismu s významnými klinickými projevy (ultrarychlý, rychlý, normální, střední a pomalý).
- Normální gen CYP2C19 je označen \*1.
- Mezi nejčastější mutace v CYP2C19 patří \*2 a \*3.

**GENOTYP \*2/\*2 a \*3/\*3 a \*2/\*3 = POMALÝ METABOLIZÁTOR (2 mutace).**

**GENOTYP \*1/\*2 a \*1/\*3 = STŘEDNÍ METABOLIZÁTOR (1 mutace)**

**GENOTYP \*1/\*1 = NORMÁLNÍ METABOLIZÁTOR (bez mutace)**

## JAKÉ SYMPTOMY VIDÍME U RIZIKOVÝCH GENOTYPŮ CYP2C19?

Genetické varianty CYP ovlivňují produkci a funkci enzymu, což vede k odlišným projevům při metabolismu léčiv. Na základě genetických rozdílů rozlišujeme pomalé metabolizátory (PM) nesoucí dva nefunkční geny, intermediární metabolizátory (IM) nesoucí jeden funkční a jeden nefunkční gen, extenzivní metabolizátory (EM) nesoucí

dvě kopie funkčních genů (nebo kombinace dvou funkčních genů a nefunkční alely nebo jednoho funkčního genu a dvou alel se sníženou funkcí) a ultrarychlé metabolizátory (UM) nesoucí více než dvě kopie funkčních genů.

#### SHRNUTÍ GENOVÝCH KOMBINACÍ

- **2 funkční geny** = normální metabolismus léků, není kumulace vedlejších účinků
- **1 nefunkční gen + 1 funkční gen** = střední (pomalejší než normální) metabolismus léků, kumulace vedlejších účinků, vhodné poloviční dávky léků
- **2 nefunkční geny** = pomalý metabolismus léků, kumulace vedlejších účinků, vhodné nižší dávky léků
- **2 a více funkčních genů** = rychlý a ultrarychlý metabolizátor, není kumulace vedlejších účinků, možné vyšší dávky léků

#### JAKÉ JSOU TESTY DOSTUPNÉ PRO TESTOVÁNÍ GENU *CYP2C19*?

- Genotypování (genetické vyšetření) genu *CYP2C19*.

#### Pokud chcete vědět více o farmakogenomice:

- [https://wstag.icu.cz/StagPortletsJSR168/PagesDispatcherServlet?pp\\_destElement=%23ssSouboryStudentuDivId\\_8841&pp\\_locale=cs&pp\\_reqType=render&pp\\_portlet=souboryStudentuPagesPortlet&pp\\_page=souboryStudentuDownloadPage&pp\\_nameSpace=G230136&soubidno=187254](https://wstag.icu.cz/StagPortletsJSR168/PagesDispatcherServlet?pp_destElement=%23ssSouboryStudentuDivId_8841&pp_locale=cs&pp_reqType=render&pp_portlet=souboryStudentuPagesPortlet&pp_page=souboryStudentuDownloadPage&pp_nameSpace=G230136&soubidno=187254)
- <https://www.pharmgkb.org>