

CYP2C9 (Cytochrom P450 2C9)

- Mezi nejznámější enzymy ovlivňující metabolismus léků, patří cytochrom P450 2C9 (CYP2C9), který je kódován genem *CYP2C9*.
- CYP2C9 zodpovídá za metabolismus a eliminaci cca 15 % léčiv, mezi ně patří důležité a vůbec nejvíce předepisované protisrážlivé léky jako je warfarin, acenkumarol, většina sulfonylmočoviny a fenytoin.
- Nedostatek enzymu CYP2C9 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 CYP2C9 OVLIVŇUJE RYCHLOST METABOLISMU LÉKU A JEHO ÚČINNOU DÁVKU.

PŘÍKLADY LÉKŮ KTERÉ CYP2C9 OVLIVŇUJE:

- warfarin (toxicita)
- acenkumarol (toxicita)
- fenytoin (toxicita)
- sulfoamid (toxicita)
- deriváty močoviny, sulfonyl močovina (toxicita)
- ibuprofen (metabolismus)
- fluvastatin (toxicita)
- diflofenac (metabolismus)
- valproát (dávkování)

Další informace o CYP2C9 naleznete zde:

<https://www.pharmgkb.org/gene/PA126/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 CYP2C9?

- V současnosti existuje více než 57 zdokumentovaných variant/mutací v genu CYP2C9.
- Genetické polymorfismy CYP2C9 obecně vedou k 5ti fenotypům metabolismu s významnými klinickými projevy (ultrarychlý, rychlý, normální, střední a pomalý).
- Normální gen CYP2C9 je označen *1.
- Mezi nejčastější mutace v CYP2C9 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 CYP2C9?

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 CYP2C9?

- Genotypování (genetické vyšetření) genu *CYP2C9*.

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://www.pharmgkb.org>