

CYP2D6 (Cytochrom P450 2D6)

- Mezi nejznámější enzymy ovlivňující metabolismus léků, patří cytochrom P450 2D6 (CYP2D6), který je kódován genem CYP2D6.
- CYP2D6 zodpovídá za metabolismus a eliminaci cca 25 % léků.
- Nedostatek enzymu CYP2D6 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 CYP2D6 OVLIVŇUJE RYCHLOST METABOLISMU LÉKU A JEHO ÚČINNOU DÁVKU.

PŘÍKLADY LÉKŮ KTERÉ CYP2D6 OVLIVŇUJE:

- kodein, tramadol, ketoprofen, aspirin
- antidepresiva: citalopram, imipramine, amitriptyline, clomipramine
- venlafaxin, olanzapin, atomoxetin, nortriptylin, methylfenidát
- analgetika: hydrokodon, oxycodon, oxycontin
- antipsychotika
- gefitinib

Další informace o CYP2D6 naleznete zde:

<https://www.pharmgkb.org/gene/PA128/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 účinky 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 CYP2D6?

- V současnosti existuje více než 100 zdokumentovaných variant/mutací CYP2D6 s řadou variant s variabilním výskytem v různých etnikách.
- Genetické polymorfismy CYP2D6 obecně vedou k 5-ti fenotypům metabolismu s významnými klinickými projevy (ultrarychlý, rychlý, normální, střední a pomalý).
- Normální gen CYP2D6 je označen *1.
- Mezi nejčastější mutace v CYP2D6 patří *3 a *4.

GENOTYP *3/*3 a *4/*4 a *3/*4 = POMALÝ METABOLIZÁTOR (2 mutace).

GENOTYP *1/*3 a *1/*4 = STŘEDNÍ METABOLIZÁTOR (1 mutace)

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

JAKÉ SYMPTOMY VIDÍME U RIZIKOVÝCH GENOTYPŮ?

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 *CYP2D6*?

- Genotypování (genetické vyšetření) genu *CYP2D6*.

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>