

Joanna Bartkowiak-Wieczorek, Jakub Winkler-Galicki

Katedra i Zakład Fizjologii,

Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań

Ida Malesza

Klinika Gastroenterologii Dziecięcej i Chorób Metabolicznych,

Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań

Paulina Wojtyła-Buciora

Katedra i Zakład Fizjologii,

Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań

Wydział Medyczny i Nauk o Zdrowiu,

Uniwersytet Kaliski im. Stanisława Wojciechowskiego, Kalisz

Edyta Mądry

Katedra i Zakład Fizjologii,

Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań

**NEUROLOGICZNA TERAPIA SPERSONALIZOWANA —
WSKAZÓWKI GENETYCZNE. PRZEGLĄD
LITERATUROWY**

GENETIC GUIDANCE IN PERSONAL NEUROLOGICAL
TREATMENT. MINI REVIEW.

SKRÓTY

BMI	wskaźnik masy ciała (Body Mass Index)
CYP2D6	cytochrom P450 2D6
EM	osoba o szybkim metabolizmie
GWAS	badania na poziomie genomu (Genome-Wide Association Studies)
IM	osoba o pośrednim metabolizmie
OTC	leki bez recepty (Over The Counter)
PM	osoba o wolnym metabolizmie
SNP	pojedynczy polimorfizm nukleotydowy (Single Nucleotide Polymorphism)
SNRI	inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor)
UM	osoba o bardzo szybkim metabolizmie

Wprowadzenie

Efekt terapeutyczny leków może różnić się u poszczególnych pacjentów i w różnych populacjach. Czynniki wpływające na skuteczność środków farmakologicznych obejmują wiek, płeć, masę ciała, towarzyszące choroby oraz różnice genetyczne w enzymach metabolizujących leki oraz determinujące aktywność szlaków sygnałowych [Bartkowiak-Wieczorek i in., 2015]. Ponadto, sytuacjami przyczyniającymi się do występowania szeregu działań niepożądanych może być zjawisko polipragmazji, czyli jednoczesne zażywanie wielu leków i suplementów diety, a także nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich (Jin i in., 2008). Spośród wszystkich wymienionych czynników wpływających na zmienność farmakologiczną można wyodrębnić dwa najważniejsze, które należy uwzględnić przy wyborze leku i odpowiedniej dawki. Zalicza się do nich zmienność osobniczą w metabolizmie leków oraz interakcjach typu lek-lek, lek-suplement diety, lek-składnik żywności [Gaedigk i in., 2016].

Jednym z najbardziej zmiennych osobniczo, wewnątrzpopulacyjnie i międzypopulacyjnie enzymów metabolizujących większość leków jest cytochrom P450 - CYP2D6. Warianty polimorficzne genu CYP2D6 wpływają na jego aktywność na poziomie białkowym, determinują skuteczność terapeutyczną oraz nasilenie działań niepożądanych, a co się z tym wiąże, utrudniają efektywne planowanie leczenia [Sacristán i Avendaño-Solá, 2015].

Postęp jaki dokonał się w dziedzinie biotechnologii i genetyki stwarza wyjątkową okazję do analizy zagadnień związanych z metabolizmem leków i do rozważenia nowatorskich, spersonalizowanych rozwiązań terapeutycznych, które maksymalizują skuteczność terapii i minimalizują działania niepożądane.

W niniejszym przeglądzie literaturowym szczególną uwagę zwrócono na grupę leków neurologicznych, charakteryzujących się niezwykle zróżnicowaną skutecznością farmakologiczną. Omówiono korzyści i wyzwania spersonalizowanej farmakoterapii, na przykładzie stosowanej powszechnie w leczeniu depresji i lęku, wenlafaksyny.

Czynniki wpływające na skuteczność terapeutyczną leków

Skuteczność terapeutyczna środków farmakologicznie aktywnych uwarunkowana jest szeregiem czynników tak endogennych, jak i egzogennych, wśród których wiek pacjenta, płeć i masa ciała wydają się być najbardziej decyzyjne. Wiek jest szczególnie istotny w przypadku podziału populacji na osoby dorosłe, dzieci i niemowlęta, z uwagi na różny stopień dojrzałości układów enzymatycznych. Niedojrzałość metaboliczna i farmakodynamiczna, będące przyczyną odmiennej reaktywności organizmu najmłodszego dziecka, skłania do podjęcia indywidualnych strategii farmakologicznych w zakresie doboru leków i optymalizacji ich dawek, co nie wynika z proporcjonalnego przeliczenia dawki dla osoby dorosłej na masę lub powierzchnię ciała dziecka [van den Anker i Allegaert, 2012].

Niedługo po porodzie układ mikrosomalny wątroby jest niedojrzały, a enzymy wątrobowe uczestniczące w reakcjach metabolizmu leków, takie jak enzymy cytochromu P450 (reakcje oksydacji, sprzęgania z kwasem glukuronowym) są nieaktywne lub ich aktywność jest znacznie obniżona. W pierwszych godzinach życia obserwuje się gwałtowny wzrost aktywności CYP2E1 i CYP2D6, a w pierwszym tygodniu życia aktywują się kolejne, jak CYP3A4, CYP2C9 i CYP2C19, z najpóźniejszym pojawieniem się CYP1A2 między pierwszym a trzecim miesiącem życia. Oznacza to, że czas działania niektórych leków może być dłuższy u noworodków, co niesie ze sobą ryzyko zwiększenia działań niepożądanych. Noworodki wymagają więc indywidualnych strategii farmakologicznych nie tylko ze względu na ich niedojrzałe enzymy wątrobowe, ale również wyższe pH żołądka, zmniejszoną motorykę jelit, opóźniony czas opróżniania żołądka, niedojrzałą błonę śluzową jelit, mikroflorę jelitową i systemy transportowe, zmniejszony metabolizm i opóźniony efekt pierwszego przejścia i zmniejszenie wydzielania żółci. Ponadto wykazują znaczne różnice w fizjologii warunkującej wchłanianie, dystrybucję, metabolizm i eliminację leku, co sprawia, że bezpośrednia ekstrapolacja dawek ustalanych dla osób dorosłych i starszych dzieci jest niewystarczająca [Ku i Smith, 2014]. U osób w wieku podeszłym dochodzi do obniżenia aktywności enzymów mikrosomalnych, upośledzenia funkcji nerek, co przekłada się na zmniejszony klirens leku, pojawiają się stany chorobowe, takie jak np. niewydolność krążenia czy marskość wątroby, zmieniające metabolizm leków [Blanco et al., 2000].

Płeć jest kolejnym ważnym czynnikiem wpływającym na odpowiedź farmakologiczną. Kobiety ze względu na różnice w anatomii, fizjologii i procesach okołorozrodczych (np. ciąża, karmienie piersią, menopauza, cykliczność zmian hormonalnych) mogą odmiennie reagować na leczenie. W zależności od izoformy cytochromów mężczyźni zazwyczaj metabolizują leki szybciej. Poza tym, hormony żeńskie, takie jak estrogen i progesteron zmieniają aktywność CYP3A4 i CYP2D6 w zależności od stanu fizjologicznego czy etapu cyklu menstruacyjnego [Freire i in., 2011]. Ponadto kobiety mają zwykle obniżony wskaźnik masy ciała (BMI), mniejszy klirens wątrobowy i różnice w aktywności enzymów metabolizujących leki w porównaniu z mężczyznami. Ponadto u kobiet zauważalne są inne różnice, takie jak koniu-

gacja, wchłanianie, wiązanie z białkami i wydalanie leków z moczem [Bartkowiak-Wieczorek i in., 2015].

Obecnie najpopularniejszymi parametrami służącymi do określenia dawki terapeutycznej leku wydaje się masa ciała i wskaźnik masy ciała (BMI). BMI jest jednak niezadowalającym wskaźnikiem procentowej zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie i miejsca jej odkładania się [Flegal i in., 2008]. Na przykład uważa się, że pacjenci z większym obwodem talii są bardziej narażeni na szereg problemów zdrowotnych w porównaniu z pacjentami z mniejszym obwodem talii, mimo że obaj pacjenci mają takie samo BMI. Kolejnym parametrem dawkowania leku jest powierzchnia ciała (BSA). W niektórych przypadkach BSA jest lepszym wskaźnikiem masy metabolicznej niż masa ciała, ponieważ nieprawidłowa masa tłuszczowa ma na nią mniejszy wpływ. Obserwacje kliniczne potwierdzają, że skuteczność leku należy obliczać uwzględniając w niektórych przypadkach BMI, a czasami BSA, w zależności od leku, wieku i stanu zdrowia pacjentów [Barras i Legg 2017].

Zmienność genetyczna, zwłaszcza enzymów biorących udział w metabolizmie leków, jest prawdopodobnie najważniejszym czynnikiem determinującym skuteczność farmakoterapii. Postęp, jaki dokonał się w dziedzinie biologii molekularnej i diagnostyki genetycznej, pozwolił zrozumieć mechanizm molekularny stojący za różnymi reakcjami u różnych pacjentów na ten sam lek. W praktyce klinicznej często nie jest możliwe stworzenie strategii opartej na różnicach genetycznych między pacjentami w metabolizmie leków, a pacjentów często leczy się w oparciu o podejście „jednego rozmiaru dla wszystkich”. Jednakże projekt Human Genome i mapa zmienności genetycznej człowieka opracowane w ramach badań asocjacyjnych całego genomu (GWAS) dostarczają narzędzi do badania związku między zmiennością genetyczną w ludzkim genomie a patofizjologią choroby i odpowiedzią farmakologiczną na leczenie [Roden i in., 2011].

Nadal pozostaje wiele niewyjaśnionych pytań dotyczących mechanizmu działania leków i interakcji między nimi. W sytuacjach, kiedy pacjenci otrzymują jednocześnie wiele leków powstaje ryzyko zwiększenia lub zmniejszenia efektu farmakologicznego substancji aktywnych i ich metabolitów, w zależności od mechanizmu działania leków [Butkiewicz et al., 2016].

Biotransformacja leków w organizmie

Leki w organizmie przechodzą liczne przemiany, których celem jest dostarczenie substancji czynnej farmakologicznie we właściwym miejscu i czasie. Farmakologia opisuje mechanizmy działania leków, efekty terapeutyczne i działania niepożądane spowodowane działaniem substancji czynnych i ich metabolitów, porządkując je odpowiednio jako procesy farmakodynamiki i farmakokinetyki. Farmakokinetyka leków opisywana jest często według kryteriów ADME [Holford, 2015]. Ten akronim złożony z czterech liter oznacza absorpcję (zdolność do przejścia substancji o działaniu farmakologicznym przez śródbłonek jelita), dystrybucję (zdolność do przechodzenia substancji aktywnej pomiędzy kompartmentami tkan-

kowymi), metabolizm (mechanizm uwalniania i przemiany substancji aktywnej) i wydalanie (farmakokinetyka eliminacji leku i transport) [Dooogue i Polasek, 2013]. Większość substancji czynnych zawartych w lekach posiada charakter litofilny i występuje w formie niezjonizowanej. Te substancje ulegają w organizmie przemianom (biotransformacji) do metabolitów, czyli związków polarnych i hydrofilnych, łatwiej rozpuszczalnych w płynach ustrojowych. Metabolity są często mniej aktywne niż pierwotny lek lub przestają wykazywać aktywność farmakologiczną.

Metabolizm substancji aktywnych przy udziale cytochromów P450 umożliwia więc proces dalszej eliminacji leków [Almazroo et al., 2017]. Biotransformacja jest przeprowadzana głównie przez enzymy cytochromu P450 w błonach siateczki śródplazmatycznej hepatocytów, w mniejszym stopniu przez enzymy znajdujące się w osoczu krwi lub innych częściach ciała, takich jak płuca, łożysko, jądra, jajniki, nerki, skóra lub jelita. Związki endogenne i egzogenne metabolizowane są w dwóch fazach. Faza I obejmuje procesy utleniania, redukcji i hydrolizy, w których leki są przekształcane w związki o większej polarności, podczas gdy w fazie II leki są łączone z związkami endogennymi (np. kwas glukuronowy), wytwarzając nieaktywne związki w przygotowaniu do wydalania z organizmu z moczem lub żółcią. Główną funkcją metabolizmu leku jest umożliwienie eliminacji substancji aktywnych z organizmu, detoksykacji i wydalania leków i ich metabolitów w moczem lub żółcią (jako produkty biotransformacji). Reakcje fazy I są pośredniczone przez enzymy cytochromu P450 (CYP), monooksygenazy flawinowej (FMO) i epoksydazy (EH). Faza II biotransformacji leków składa się z acetylacji, metylacji, sprzęgania z aminokwasami, kwasem glukuronowym, octowym lub siarkowym z udziałem transferaz. Wśród innych te transferazy obejmują UDP-glukuronylotransferazę (UGT), glutation-S-transferazę (GST), sulfotransferazę (SULT), metylotransferazę (MT) i N-acetyltransferazę (NAT) [Baillie i Rettie, 2010]. Enzymy cytochromu P450 są nadrodziną białek zaangażowanych w syntezę i metabolizm wielu leków i odgrywają ważną rolę w biotransformacji substancji czynnych. Te enzymy są kluczowe w procesie leczenia i często decydują o jego skuteczności i występowaniu działań niepożądanych. Liczne badania pokazują, że metabolity leków, oprócz samych leków macierzystych, mogą pośredniczyć w poważnych działaniach niepożądanych nowych leków terapeutycznych. Ludzki genom składa się z 57 genów CYP, które są klasyfikowane według homologii sekwencji do 18 rodzin i 44 podrodzin [Mackenzie et al., 2017].

Zmienność polimorficzna cytochromów P450

Polimorfizm pojedynczego nukleotydu (SNP) jest najczęstszym rodzajem zmienności genetycznej w populacji ludzkiej, a wywołany jest przez jedną lub więcej zmian nukleotydowych w DNA [Karki i in., 2015]. Może on dotyczyć sekwencji kodujących i niekodujących, takich jak introny lub regiony międzygenowe. Polimorfizmem genetycznym jest w związku z tym każda zmiana nukleotydowa, występująca w populacji z częstotliwością 1% lub wyższą [Sherry i in., 2001].

Cytochromy CYP450 są enzymami wysoce polimorficznymi i charakteryzują się dużą zmiennością populacji. Najbardziej polimorficzne są CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9 i CYP2C19. SNP mogą modulować ekspresję i/lub aktywność różnych enzymów CYP450. Korelacja między różnymi genotypami CYP450 i różnicami fenotypowymi w metabolizmie leków doprowadziła do stworzenia kategoryzacji cytochromów CYP450 w oparciu o ich odmienną skuteczność farmakologiczną. Wyróżnia się trzy fenotypy metaboliczne: osoby wolno metabolizujące (PM - poor metabolizers), osoby intensywnie metabolizujące (EM- extensive metabolizers) oraz osoby bardzo szybko metabolizujące (UM - ultra-rapid metabolizers). Osoby wolno metabolizujące lub osoby z defektem enzymatycznym, metabolizują leki powoli lub wcale. W związku z tym, nawet zastosowanie proleków, w przypadku których aktywny metabolit wykazuje bezpośrednią aktywność farmakologiczną, może nie wywołać zamierzonego efektu terapeutycznego u tych pacjentów. Dlatego u tych osób należy rozważyć zamianę leków lub podawać znacznie niższe dawki, aby uniknąć poważnych skutków ubocznych. Większość pacjentów charakteryzuje się intensywnym metabolizmem, dlatego standardowe dawkowanie leków stosowane w praktyce lekarskiej ustala się na podstawie tej właśnie grupy osób. Z kolei ultraszybcy metabolizatorzy o przyspieszonym metabolizmie wymagają stosowania wyższych dawek leków, aby uzyskać pożądaný efekt terapeutyczny [McGraw i Waller, 2012].

Roden i wsp. zaproponowali dwa rodzaje scenariuszy związanych z różnicami genetycznymi w enzymach metabolizujących leki. Pierwszy z nich dotyczy proleku, który powinien zostać zmetabolizowany lub bioaktywowany, aby mógł zadziałać. Osoby o wolnym metabolizmie powinny obserwować zmniejszone działanie leku lub brak jego działania. Ten sam wynik można osiągnąć u osób intensywnie metabolizujących, podając bezpośredni inhibitor lub lek towarzyszący, który zapobiega bioaktywacji proleku poprzez konkurencyjne oddziaływanie z kluczowym enzymem. W drugim scenariuszu, określanym jako „farmakokinetyka wysokiego ryzyka”, leki mogłyby być metabolizowane tylko jednym szlakiem metabolicznym. W przypadku jego braku kumulują się znacznie wyższe stężenia aktywnego leku macierzystego, co skutkuje poważną toksycznością [Roden i in., 2011].

CYP2D6 jest wysoce polimorficznym cytochromem z co najmniej 70 wariantami allelicznymi, które można podzielić na cztery klasy fenotypowe (Tabela 1). Polimorficzne warianty enzymów CYP2D6 oznaczono gwiazdką (*), na przykład allel 3 jest oznaczony CYP2D6*3, zgodnie z bazą danych nomenklatury alleli ludzkiego cytochromu P450 (CYP) [<http://www.cypalleles.ki.se/> 5.; <https://cpicpgx.org/resources/term-standardization/>]. Częstotliwości alleli CYP2D6 są różne w populacjach i pomiędzy populacjami na całym świecie. Chociaż częstości występowania niektórych wariantów allelicznych były podobne we wszystkich badanych populacjach, inne pojawiały się ze znacząco różną częstotliwością lub były wykrywane tylko w określonych grupach etnicznych. Na przykład około 5–10% populacji Europy ma defekt genetyczny CYP2D6 o charakterze homozygotycznym recesywnym. W rezultacie ta grupa osób ma fenotyp PM i jest obciążona większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych związanych z kumulacją leku w organizmie. Allel o zmniejszonej funkcji CYP2D6*10 występuje rza-

dziej u mieszkańców Oceanii i Europejczyków, a najczęściej u mieszkańców Azji Wschodniej. Allel niefunkcyjny CYP2D6*4 występuje najczęściej u Żydów aszkenazyjskich i Europejczyków, a najrzadziej u mieszkańców Azji Wschodniej. W populacji rasy kaukaskiej fenotyp UM CYP2D6 występuje od 0,8 do 10%, a częstość fenotypu PM waha się od 5-19% w tej populacji. Najważniejsze warianty polimorficzne związane z całkowitą utratą aktywności enzymu - minimum braku funkcji to *3, *4, *5 (CYP2D6*3 - delecja A2637, CYP2D6*4 - defekt fałdowania genu, mutacja punktowa G1934A, CYP2D6*5 - delecja całego genu), natomiast warianty takie jak CYP2D6*10, CYP2D6*17 i CYP2D6*41 charakteryzują się obniżoną aktywnością enzymatyczną. Na szczególną uwagę zasługuje allel *5, co oznacza całkowitą delecję całego genu i brak obecności tego enzymu. Częstość CYP2D6*5 w populacji rasy kaukaskiej wynosi 4,1% [Preissner i in., 2013].

Enzymy o ultraszybkim metabolizmie najpowszechniej występują wśród mieszkańców Oceanii, Żydów aszkenazyjskich i populacji Bliskiego Wschodu, rzadko można je odnaleźć wśród osób z Azji Wschodniej [Gaedigk i in., 2016].

W farmakoterapii należy uwzględniać warianty alleliczne enzymu CYP2D6 ze względu na jego zaangażowanie w metabolizm większości leków oraz znaczenie kliniczne w kontekście skuteczności leku i możliwych skutków ubocznych. Spośród leków metabolizowanych przez ten enzym wymienia się beta-blokery, leki antyarytmiczne, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny - SNRI i SSRI, antagonisty receptora serotoninowego 5-HT₃ i neuroleptyki. Najczęściej przepisywaną substancją czynną z grupy SNRI jest wenlafaksyna.

Wenlafaksyna jest lekiem stosowanym w terapii zaburzeń depresyjnych i lękowych, uczestnicząc w procesie hamowania wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny. Metabolizowana jest głównie przez CYP2D6 do metabolitu O-desmetylo-VEN (ODV), w związku z tym, brak efektu terapeutycznego po jej zastosowaniu powinien sugerować możliwe warianty polimorficzne tego enzymu i konieczność wyboru innego leku [Taranau i in., 2017]. Należy uwzględnić, że ryzyko wystąpienia działań niepożądanych jest również zwiększone ze względu na jednoczesne przyjmowanie innych leków, które mogą wchodzić w interakcje na poziomie farmakologicznym i zmieniać tempo metabolizmu [Preissner i in., 2013]. Doświadczenia *in vitro* sugerują udział cytochromów CYP2C19 i CYP3A4 w syntezie metabolitu wenlafaksyny - ODV [Fogelman i in., 1999]. Zarówno sama wenlafaksyna, jak i jej metabolit ODV są lekami aktywnymi, dlatego uważa się, że stężenie obu substancji prowadzi do lepszej odpowiedzi na leczenie u pacjentów z depresją. Jednak niektóre badania sugerują, że jest odwrotnie. Pacjenci z fenotypem PM mają zwykle wyższe stężenie wenlafaksyny i ODV niż osoby z fenotypem EM, jednak poprawa terapeutyczna obserwowana jest wyłącznie w przypadku fenotypu PM [Lobello i in., 2010]. Innym polimorficznym enzymem biorącym udział w metabolizmie wielu leków, w tym wenlafaksyny, jest CYP2C19. Enzym ten ma ponad 30 wariantów allelicznych, które mogą wpływać na wyniki terapeutyczne [Karlsson i in., 2010].

Tabela 1. Wybrane warianty alleliczne genu kodującego cytochrom CYP2D6

Wariant polimorficzny	Polimorfizm dbSNP	Efekt kliniczny	Literatura
CYP2D6*1 (A, B, C, D, E)	B-3829G>A, C-1979C>T, D-2576C>A, E-1870T>C	prawidłowy	Kimura et al., 1989 Marez et al., 1997
CYP2D6*2 (A, B, C, D, E, F, G, H, K, L, M)	liczne	prawidłowy	Marez et al, 1997
CYP2D6*3 (A, B)	A- 2550delA (259 przesunięcie ramki odczytu) B-1750A>G (N166D), 2550delA (259 przesunięcie ramki odczytu)	obniżony lub brak	Marez et al, 1997
CYP2D6*4 (A, B, C, D, E, F, G, H, J, K, L, M, N, P)	liczne	obniżony lub brak	Gaedigk et al., 2006
CYP2D6*5	całkowita delecja genu CYP2D6	brak funkcji brak enzymu	Steen et al., 1995 Preisner et al., 2013
CYP2D6*6 (A, B, C, D)	liczne, przesunięcie ramki odczytu	brak funkcji	Gaedigk et al., 2006
CYPD6*7	2936A>C	obniżony lub brak	Gaedigk et al., 2006
CYPD6*8	1662G>C, 1759G>T, 2851C>T, 4 181G>C	brak funkcji	Broly et al., 1995
CYPD6*9	2616delAAG (K281del)	obniżony	Gaedigk et al., 2006
CYPD6*10 (A, B, D)	liczne	obniżony	Gaedigk et al., 2006
CYPD6*17	liczne	obniżony	Gaedik, https://www.pharmvar.org/gene/CYP2D6
CYPD6*41	liczne	obniżony	Raimundo et al., 2000
Duplikacja	cały gen	podwyższony	Kirchheiner et al., 2004

Kontrowersje wokół skuteczności przeciwdepresyjnej wenlafaksyny

Mechanizm biochemiczny przeciwdepresyjnego działania wenlafaksyny odbywa się poprzez hamowanie presynaptycznego wychwytu zwrotnego serotoniny (5-hydroksytryptaminy; 5-HT) i noradrenaliny (norepinefryny) [Wellington i Perry, 2001]. Zalecana dawka początkowa wenlafaksyny o natychmiastowym uwalnianiu wynosi 75 mg na dobę w dwóch lub trzech dawkach podzielonych przyjmowanych podczas posiłku. Pacjenci, którzy nie odpowiadają na dawkę początkową, mogą odnieść korzyść kliniczną po zwiększeniu dawki do 375 mg wenlafaksyny na dobę. Ilość substancji aktywnej można zwiększać w odstępach co 2 tygodnie lub dłuższych. Jeśli zaistnieje potrzeba częstszej zmiany dawkowania ze względu na nasilenie objawów, należy zachować minimalny odstęp pomiędzy dawkami, wynoszący 4 dni [Golden i Nicholas, 2000; [dhttps://www.drugbank.ca/drugs/DB00285](https://www.drugbank.ca/drugs/DB00285)].

Zrozumienie molekularnych podstaw metabolizmu wenlafaksyny oraz sposobu, w jaki dwa wysoce polimorficzne enzymy (CYP2D6 i CYP2C19) uczestniczą w tym procesie, może pomóc w określeniu świadomego i dostosowanego do indywidualnych potrzeb dawkowania

leku. W prospektywnym badaniu kohortowym przeprowadzonym przez Taranu i wsp. 206 pacjentów z depresją otrzymywało wenlafaksynę. Pacjentom oznaczono następujące genotypy CYP2D6: * 3, * 4, * 5 del, * 6, * 2xN, * 10, * 41 i CYP2C19 * 2, * 3, * 4, * 5, * 17. Autorzy nie zaobserwowali związku pomiędzy oznaczonymi genotypami a efektem terapeutycznym wenlafaksyny [Taranu i in., 2017].

Zaskakujący wynik badania wydaje się niezwykle kontrowersyjny i dyskusyjny z uwagi na fakt, że Autorzy nie podali efektywnych dawek wenlafaksyny i nie wprowadzili grupy kontrolnej, aby wykluczyć efekt placebo. Ponadto wyniki porównano z trzema innymi badaniami, w których podobne analizy prowadzono na niewielkiej liczbie osób. W związku z tym, wyciąganie wniosków na podstawie powyższych badań wydaje się niezasadne [Grasmader i in., 2004; Ng i in., 2013; Rolla i in., 2014].

U około 30% pacjentów otrzymujących leczenie wenlafaksyną nie obserwuje się żadnej odpowiedzi klinicznej. Oprócz zmienności genetycznej cytochromów uczestniczących w metabolizmie leków i ich wpływu na odsetek odpowiedzi farmakologicznych, na obserwowany efekt kliniczny mogą również wpływać inne czynniki, takie jak jednoczesne stosowanie innych leków, dieta i choroby współistniejące. Food Drug Administration (FDA) i baza wiedzy dotycząca farmakogenomiki (PharmGKB) zaproponowały wykorzystanie genotypu CYP2D6 jako biomarkera terapii wenlafaksyną [Jiang i in., 2015].

Ważnym aspektem leczenia przeciwdepresyjnego są działania niepożądane, pojawiające się również w przypadku zastosowania wenlafaksyny. W niektórych badaniach zauważono, że u osób wolno metabolizujących (PM) jeśli chodzi o CYP2D6, występowały działania niepożądane częściej niż u pacjentów z innymi polimorficznymi wariantami tego enzymu. Działania niepożądane obejmowały objawy żołądkowo-jelitowe (np. wymioty i biegunka) oraz powikłania sercowo-naczyniowe (np. nadciśnienie, tachykardia i wydłużenie odstępu QTc) [Shams i in., 2006; Johnson i in. 2006].

Enzymy metabolizujące wenlafaksynę (tj. CYP2D6, CYP2C19 i prawdopodobnie CYP3A4) biorą także udział w metabolizmie wielu innych leków. Dlatego prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji lek-lek, lek-suplement i lek-żywność jest bardzo wysokie. Wiele leków psychoterapeutycznych jest substratami lub inhibitorami CYP2D6 (np. fluoksetyna, paroksetyna, chinidyna, tiorydazyna, większość trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych) i stosowane ich w połączeniu zwiększa ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych. Ponadto, w przypadku licznych chorób, takich jak nowotwory, osteoporoza, choroby układu krążenia, wenlafaksyna jest najczęściej przepisywanym lekiem w celu łagodzenia objawów towarzyszącej depresji. Stwarza to ryzyko licznych niezamierzonych interakcji z innymi lekami stosowanymi w terapii tych chorób. [Magalhães i in., 2015].

Świadomość społeczna dotycząca zmiennego profilu terapeutycznego wenlafaksyny

W instytucjach naukowych i farmaceutycznych na całym świecie istnieją zróżnicowane podejścia do genotypowania cytochromu CYP450. Według stanowiska FDA, stężenie wenlafaksyny w osoczu okazuje się być wyższe u osób o wolnym metabolizmie tej substancji niż u osób o intensywnym metabolizmie, co wynika z odmiennej izoformy enzymu CYP2D6. Pomimo podobnej całkowitej ekspozycji na wenlafaksynę i na jej metabolit ODV w obu grupach, nie zaleca się zróżnicowanego schematu dawkowania. Ekspozycja oceniana jest na podstawie parametru farmakokinetycznego AUC (the area under the curve), który na wykresie przedstawia obszar pod krzywą stężenia leku w określonym czasie. Natomiast zalecenia Pharmacogenetics Working Group of the Royal Dutch Association for the Advancement of Pharmacy (KNMP) wskazują, że dla osób o wolnym lub średnim metabolizmie na chwilę obecną brakuje wystarczających danych klinicznych umożliwiających dostosowanie dawki wenlafaksyny do fenotypu metabolicznego. W sytuacjach braku odpowiedzi klinicznej na wenlafaksynę zaleca się wybór alternatywnego leku (np. citalopram, sertralina) lub dostosowanie dawki na podstawie odpowiedzi klinicznej i monitorowania stężenia (O-demetylo)wenlafaksyny w osoczu. W przypadku osób o bardzo szybkim metabolizmie zaleca się ostrożność w przypadku obserwowanego zmniejszonego stężenia wenlafaksyny i zwiększonego stężenia (O-demetylo)wenlafaksyny w osoczu. Dawkę wenlafaksyny należy zwiększać maksymalnie do 150% normalnej dawki lub zastosować lek alternatywny (np. citalopram, sertralina)” (<http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=2c3f8268-ef43-d58c-7da6-dd44f8feb3be>). Z ekonomicznego punktu widzenia, koszty genotypowania w opiece zdrowotnej są znacznie niższe niż koszty związane z nieskutecznymi terapiami, powikłaniami leczenia i działaniami niepożądanymi [Berm i in., 2015].

Podsumowanie

Spersonalizowana farmakoterapia oparta na polimorfizmie genetycznym enzymów metabolizujących leki, takich jak CYP2D6, staje się coraz bardziej rozpoznawana jako kluczowa dla zapewnienia skutecznego i bezpiecznego leczenia farmakologicznego. Różnice w ekspresji genów i aktywności enzymów mogą wpływać na metabolizm leków oraz odpowiedź pacjenta na leczenie. Polimorfizm genetyczny CYP2D6 ma istotne znaczenie kliniczne dla wielu leków, w tym wenlafaksyny. Zrozumienie tych zmian genetycznych i ich wpływu na metabolizm leków może pomóc w dostosowaniu terapii farmakologicznej do indywidualnych potrzeb pacjenta, poprawiając efektywność leczenia i minimalizując ryzyko działań niepożądanych. Jednakże pomimo postępu w tej dziedzinie, spersonalizowana farmakoterapia nadal pozostaje wyzwaniem ze względu na złożoność interakcji między genami, środowiskiem a metabolizmem leków. Konieczne są dalsze badania, aby lepiej zrozumieć mechanizmy genetyczne wpływające na skuteczność leków i opracować nowatorskie strategie terapeutyczne oparte na indywidualnych cechach genetycznych pacjenta.

BIBLIOGRAFIA

1. Almazroo, O.A., Miah, M.K., Venkataramanan, R. (2017) ,Drug Metabolism in the Liver.' Clin Liver Dis, 21(1), pp. 1-20. 10.1016/j.cld.2016.08.001
2. Baillie, T.A., Rettie, A.E. (2010) ,Role of biotransformation in drug-induced toxicity: influence of intra- and inter-species differences in drug metabolism.' Drug Metab Pharmacokinet, 26(1), pp. 15-29. doi: 10.2133/dmpk.dmpk-10-rv-089
3. Barras, M., Legg, A. (2017) 'Drug dosing in obese adults.' Aust Prescr, 40(5), pp. 189-193. doi: 10.18773/austprescr.2017.053
4. Bartkowiak-Wieczorek, J., Wolski, H., Bogacz, A., Kujawski, R., Ożarowski, M., Majchrzycki, M., Seremak-Mrozikiewicz, A. (2015) 'Gender-specific implications for pharmacology in childbearing age and in postmenopausal women.' Ginekol Pol, 86(2), pp. 143-149. doi: 10.17772/gp/2002
5. Berm, E.J., Gout-Zwart, J.J., Luttjeboer, J., Wilffert, B., Postma, M.J. (2016) ,A Model Based Cost-Effectiveness Analysis of Routine Genotyping for CYP2D6 among Older, Depressed Inpatients Starting Nortriptyline Pharmacotherapy.' PLoS One, 11(12), e0169065. DOI: 10.1371/journal.pone.0169065
6. Berm, E.J., Hak, E., Postma, M., Boshuisen, M., Breuning, L., Brouwers, J.R., Dhondt, T., Jansen, P.A., Kok, R.M., Maring, J.G., van Marum, R., Mulder, H., Voshaar, R.C., Risselada, A.J., Venema, H., Vleugel, L., Wilffert, B. (2015) ,Effects and cost-effectiveness of pharmacogenetic screening for CYP2D6 among older adults starting therapy with nortriptyline or venlafaxine: study protocol for a pragmatic randomized controlled trial (CYSCETrial).' Trials, pp. 16:37. doi: 10.1186/s13063-015-0561-0
7. J. G. Blanco, P. L. Harrison, W. E. Evans, M. V Relling, "Human cytochrome P450 maximal activities in pediatric versus adult liver," Drug Metab. Dispos., 2000; 28 (4), s. 379–382.
8. Broly, F., Marez, D., Lo Guidice, J.M., Sabbagh, N., Legrand, M., Boone, P., Meyer, U.A. (1995, A nonsense mutation in the cytochrome P450 CYP2D6 gene identified in a Caucasian with an enzyme deficiency.' Hum Genet, 196(5), pp. 601-3. doi: 10.2147/PGPM.S181334
9. Butkiewicz, M., Restrepo, N.A., Haines, J.L., Crawford, D.C. (2016) 'Drug-drug interaction profiles of medication regimens extracted from a de-identified electronic medical records system.' AMIA Jt Summits Transl Sci Proc, pp. 33-40. PMID: 27570646
10. Doogue, M.P., Polasek, T.M. (2013) ,The ABCD of clinical pharmacokinetics.' Ther Adv Drug Saf, 4(1), pp. 5–7. doi: 10.1177/2042098612469335
11. Flegal, K.M., Shepherd, J.A., Looker, A.C., Graubard, B.I., Borrud, L.G., Ogden, C.L., Harris, T.B., Everhart, J.E., Schenker, N. (2009) ,Comparisons of percentage body fat, body mass index, waist circumference, and waist-stature ratio in adults.' Am J Clin Nutr, 89(2), pp. 500-8. DOI: 10.3945/ajcn.2008.26847
12. Fogelman, S.M., Schmider, J., Venkatakrishnan, K., von Moltke, L.L., Harmatz, J.S., Shader, R.I., Greenblatt, D. J. ,O- and N-demethylation of venlafaxine *in vitro* by human liver microsomes and by microsomes from cDNA-transfected cells: effect of metabolic inhibitors and SSRI antidepressants.' Neuropsychopharmacology, 20(5), pp. 480–490. doi: 10.1016/S0893-133X(98)00113-4

13. Freire, A.C., Basit, A.W., Choudhary, R., Piong, C.W., Merchant, H.A. (2011) ,Does sex matter? The influence of gender on gastrointestinal physiology and drug delivery.' *International Journal of Pharmaceutics*, 1-2, pp. 15-28. doi: 10.1016/j.ijpharm.2011.04.069
14. Gaedigk, A., Bradford, L.D., Alander, S.W., Leeder, J.S. (2006) ,CYP2D6*36 gene arrangements within the cyp2d6 locus: association of CYP2D6*36 with poor metabolizer status.' *Drug Metab Dispos*, 34(4), pp. 563-569. doi: 10.1124/dmd.105.008292
15. Gaedigk, A., Sangkuhl, K., Whirl-Carrillo, M., Klein, T., Leeder, J.S. (2016) ,Prediction of CYP2D6 phenotype from genotype across world populations.' *Genet Med*, 19(1), pp. 69-76. doi: 10.1038/gim.2016.80
16. Golden, R.N., Nicholas, L. (2000) ,Antidepressant efficacy of venlafaxine.' *Depress Anxiety*, 12 Suppl 1, pp. 45-49. doi: 10.1002/1520-6394(2000)12:1+<45::AID-DA5>3.0.CO;2-5
17. Grasmader, K., Verwohlt, P.L., Rietschel, M., Dragicevic, A., Müller, M., Hiemke, C., Freymann, N., Zobel, A., Maier, W., Rao, M.L (2004) ,Impact of polymorphisms of cytochrome-P450 isoenzymes 2C9, 2C19 and 2D6 on plasma concentrations and clinical effects of antidepressants in a naturalistic clinical setting.' *Eur J. Clin. Pharmacol*, 60(5), pp. 329-336. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.03052.x
18. Holford, N. (2015) ,Clinical pharmacology = disease progression + drug action.' *TBr J Clin Pharmacol*, 79(1), pp. 8-27. doi: 10.1111/bcp.12170
19. <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=2c3f8268-ef43-d58c-7da6-dd44f-8feb3be>.
20. <http://www.cypalleles.ki.se/5>.
21. <https://cpicpgx.org/resources/term-standardization/>.
22. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00285>.
23. <https://www.pharmvar.org/gene/CYP2D6>
24. Jiang, F., Kim, H.D., Na, H.S., Lee, S.Y., Seo, D.W., Choi, J.Y., Ha, J.H., Shin, H.J., Kim, YH, Chung MW. (2015) 'The influences of CYP2D6 genotypes and drug interactions on the pharmacokinetics of venlafaxine: exploring predictive biomarkers for treatment outcomes.' *Psychopharmacology (Berl)*, 232(11), pp. 1899-1909. doi: 10.1007/s00213-014-3825-6
25. Jin J, Sklar GE, Min Sen Oh V, Chuen Li S. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective. *Ther Clin Risk Manag*. 2008;4(1):269-86. doi: 10.2147/tcrm.s1458
26. Johnson E.M., Whyte E., Mulsant B.H., Pollock B.G., Weber, E., Begley, A.E., Reynolds, C.F. (2006) 'Cardiovascular changes associated with venlafaxine in the treatment of late-life depression.' *Am J Geriatr Psychiatry*, 14(9), pp. 796-802. doi: 10.1097/01.JGP.0000204328.50105.b3
27. Karki, R., Pandya, D., Elston, R.C., Ferlini, C. (2015) 'Defining "mutation" and "polymorphism" in the era of personal genomics.' *BMC Med Genomics*, 8, pp. 37. doi.org/10.1186/s12920-015-0115-z
28. Karlsson, L., Schmitt, U., Josefsson, M., Carlsson, B., Ahlner, J., Bengtsson, F., Kugelberg, F.C., Hiemke, C. (2010) ,Blood-brain barrier penetration of the enantiomers of venlafaxine and its metabolites in mice lacking Pglycoprotein.' *Eur Neuropsychopharmacol*, 20, pp. 632-640. doi: 10.1016/j.euroneuro.2010.04.004

29. Kimura, S., Umeno, M., Skoda, R.C., Meyer, U.A., Gonzalez, F.J. (1989) ,The human debrisoquine 4-hydroxylase (CYP2D) locus: sequence and identification of the polymorphic CYP2D6 gene, a related gene, and a pseudogene.' *Am J Hum Genet*, 45(6), pp. 889-904. PMID: 2574001; PMCID: PMC1683468.
30. Kirchheiner, J., Nickchen, K., Bauer, M., Wong, M.L., Licinio, J., Roots, I., Brockmöller, J. (2004) 'Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response.' *Mol. Psychiatry*, 9(5), pp. 442–473. doi: 10.1038/sj.mp.4001494
31. Ku, L.C., Smith, P.B. (2014) 'Dosing in neonates: special considerations in physiology and trial design.' *Pediatr Res*. 77(1-1), pp. 2-9. doi: 10.1038/pr.2014.143.
32. Lobello, K.W., Preskorn, S.H., Guico-Pabia, C.J., Jiang, Q., Paul, J., Nichols, A.I., Patroneva, A., Ninan, P.T. (2010) ,Cytochrome P450 2D6 phenotype predicts antidepressant efficacy of venlafaxine: a secondary analysis of 4 studies in major depressive disorder.' *J Clin Psychiatry*, 71(1), pp. 482–487. doi: 10.4088/JCP.08m04773blu
33. Mackenzie, P.I., Somogyi, A.A., Miners, J.O. (2017) ,Advances in drug metabolism and pharmacogenetics research in Australia.' *Pharmacol Res*, 116, pp. 7-19. doi: 10.1016/j.phrs.2016.12.008
34. Magalhães, P., Alves, G., Llerena, A., Falcão, A. (2015) ,Clinical drug-drug interactions: focus on venlafaxine.' *Drug Metab Pers Ther*, 30(1), pp. 3-17. doi: 10.1515/dmdi-2014-0011
35. Marez, D., Legrand, M., Sabbagh, N., Lo Guidice, J.M., Spire, C., Lafitte, J.J., Meyer, U.A., Broly, F. (1997) ,Polymorphism of the cytochrome P450 CYP2D6 gene in a European population: characterization of 48 mutations and 53 alleles, their frequencies and evolution.' *Pharmacogenetics*, 7(3): pp. 193-202. doi: 10.1097/00008571-199706000-00004
36. McGraw, J., Waller, D. (2012) 'Cytochrome P450 variations in different ethnic populations.' *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 8(3), pp. 371-82. doi: 10.1517/17425255.2012.657626
37. Ng, C., Sarris, J., Singh, A., Bousman, C., Byron, K., Peh, L.H., Smith, D.J., Tan, C.H., Schweitzer, I. (2013) ,Pharmacogenetic polymorphisms and response to escitalopram and venlafaxine over 8 weeks in major depression.' *Hum. Psychopharmacol*, 28(5), pp. 516–522. doi: 10.1002/hup.2340
38. Preissner, S.C., Hoffmann, M.F., Preissner, R., Dunkel, M., Gewiss, A., Preissner, S. (2013) ,Polymorphic cytochrome P450 enzymes (CYPs) and their role in personalized therapy.' *PLoS One*, 8(12):e82562. doi: 10.1371/journal.pone.0082562
39. Raimundo, S., Fischer, J., Eichelbaum, M., Gries, E.U., Schwab, M., Zanger, U.M. (2000) ,Elucidation of the genetic basis of the common ,intermediate metabolizer' phenotype for drug oxidation by CYP2D6.' *Pharmacogenetics*, 10(7), pp. 577-581. DOI: 10.1097/00008571-200010000-00001
40. Roden, D.M., Wilke, R.A., Kroemer, H.K., Stein, C.M. (2011) ,Pharmacogenomics: the genetics of variable drug responses.' *Circulation*, 123(15), pp.1661-1670. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.914820
41. Rolla, R., Gramaglia, C., Dalo, V., Ressico, F., Prosperini, P., Vidali, M., Meola, S., Pollarolo, P., Bellomo, G., Torre, E., Zeppego, P. (2014) 'An observational study of Venlafaxine and CYP2D6 in clinical practice.' *Clin. Lab*, 60(2), pp. 225–231. doi: 10.7754/clin.lab.2013.130141
42. Sacristán, J.A., Avendaño-Solá, C. (2015) 'On heterogeneity of treatment effects and clinical freedom.' *Int J Clin Pract*, 69(1), pp. 6-8. doi: 10.1111/ijcp.12537

43. Shams, M.E., Arneth, B., Hiemke, C., Dragicevic, A., Müller, M.J., Kaiser, R., Lackner, K., Härtter, S. (2006) 'CYP2D6 polymorphism and clinical effect of the antidepressant venlafaxine.' *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 31(5), pp. 493–502. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2006.00763.x
44. Sherry, S.T., Ward, M.H., Kholodov, M., Baker, J., Phan, L., Smigielski, E.M., Sirotkin, K. (2001) 'dbSNP: the NCBI database of genetic variation.' *Nucleic Acids Res*, 1;29(1), pp. 308–311. doi: 10.1093/nar/29.1.308
45. Steen, V.M., Molven, A., Aarskog, N.K., Gulbrandsen, A.K. (1995) 'Homologous unequal cross-over involving a 2.8 kb direct repeat as a mechanism for the generation of allelic variants of human cytochrome P450 CYP2D6 gene.' *Hum Mol Genet*, 4(12), pp. 2251–7. doi: 10.1093/hmg/4.12.2251
46. Taranu, A., Colle, R., Gressier, F., El Asmar, K., Becquemont, L., Corruble, E., Verstuyft, C. (2017) 'Should a routine genotyping of CYP2D6 and CYP2C19 genetic polymorphisms be recommended to predict venlafaxine efficacy in depressed patients treated in psychiatric settings?' *Pharmacogenomics*, 18(7), pp. 639–650. doi: 10.2217/pgs-2017-0003
47. Thase, M.E. (2006) 'Treatment of anxiety disorders with venlafaxine XR.' *Expert Rev Neurother*, 6(3), pp. 269–82. doi: 10.1586/14737175.6.3.269
48. van den Anker, J., Allegaert, K. (2012) 'Clinical pharmacology in neonates and young infants: the benefit of a population-tailored approach.' *Expert Rev Clin Pharmacol*. 5(1), pp. 5–8. doi: 10.1586/ecp.11.65
49. Wellington, K., Perry, C.M.T. (2001) 'Venlafaxine extended-release: a review of its use in the management of major depression.' *CNS Drugs*, 15(8), pp. 643–669. doi: 10.2165/00023210-200115080-00007
50. Xu, J., Mercury J, Zhang, Z., Xu, F. (2008) 'Psychological, social and behavioural factors that influence drug efficacy: a noteworthy research subject in clinical pharmacology.' *Br J Clin Pharmacol*, 66(6), pp. 901–902. doi: 10.1111/j.1365-2125.2008.03300.x

STRESZCZENIE

Zmienność genetyczna (polimorfizm) cytochromów metabolizujących leki decyduje o odmiennej odpowiedzi na leczenie. Zróżnicowane warianty genetyczne cytochromu CYP2D6, metabolizującego popularną w leczeniu depresji wenlafaksynę, warunkują odmienne efekty terapii. Zastosowanie leczenia „szytego na miarę” – czyli idealnej terapii spersonalizowanej pozostaje marzeniem niedalekiej przyszłości.

SŁOWA KLUCZOWE: cytochrom P-450, farmakogenetyka, polimorfizm, depresja

ABSTRACT

Genetic variability (polymorphism) of drug-metabolizing cytochromes determines a diverse response to treatment. Numerous genetic variants of the CYP2D6 cytochrome, which metabolizes the commonly used antidepressant venlafaxine, dictate different therapeutic effects. The implementation of “tailored treatment”, i.e., personalized therapy adjusted to individual needs, remains a dream of the near future.

KEYWORDS: cytochrome P-450, pharmacogenetic, polymorphism, depression