

# Korelace genotypu a fenotypu CYP2C19: fenokonverze, populační specifika a moderní sekvenační přístupy v personalizované farmakoterapii

Jan Soukop, Marek Pecha, Pavel Anzenbacher

Ústav farmakologie Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

Cytochrom P450 2C19 (*CYP2C19*) hraje klíčovou roli v metabolismu mnoha běžně užívaných léčiv, včetně klopidoogrelu, antidepresiv či inhibitorů protonové pumpy. Ačkoli je genotypizace genu *CYP2C19* užitečným nástrojem personalizované medicíny, v klinické praxi často naráží na fenomén fenokonverze, kdy reálný fenotyp (enzymatická aktivita) pacienta neodpovídá genetickému předpokladu. Tento jev je nejčastěji způsoben lékovými interakcemi mezi induktory a inhibitory CYP nebo komorbiditami pacienta. Ve středoevropské populaci je distribuce alel charakterizována podprůměrnou prevalencí loss-of-function alely \*2 (cca 7–8 %) a nadprůměrnou prevalencí gain-of-function alely \*17 (cca 29 %), což zvyšuje riziko chybné interpretace farmakogenetických výsledků. Konvenční PCR metody detekují pouze předem definované varianty a neumožňují tzv. haplotype phasing. Sekvenování nové generace (NGS) a sekvenování exomu (WES) tyto limity překonávají, avšak za cenu vyšší interpretační a organizační náročnosti. Znalost lokálních populačních specifik a rizik fenokonverze je nezbytným předpokladem pro bezpečnou individualizaci farmakoterapie.

**Klíčová slova:** *CYP2C19*, farmakogenetika, genotyp, fenotyp, fenokonverze, lékové interakce, sekvenování nové generace, personalizovaná medicína.

## Genotype-phenotype correlation of *CYP2C19*: phenoconversion, population-specific characteristics, and modern sequencing approaches in personalised pharmacotherapy

Cytochrome P450 2C19 (*CYP2C19*) plays a key role in the metabolism of many commonly used medicines, including clopidogrel, antidepressants and proton pump inhibitors. Although *CYP2C19* genotyping is a useful tool in personalised medicine, its clinical application is often complicated by the phenomenon of phenoconversion, in which the patient's actual phenotype (enzymatic activity) does not correspond to the genetically predicted phenotype. This phenomenon is most commonly caused by drug-drug interactions involving CYP inducers and inhibitors or by patient comorbidities. In Central European populations, the distribution of alleles is characterised by a below-average prevalence of the loss-of-function allele \*2 (approximately 7–8 %) and an above-average prevalence of the gain-of-function allele \*17 (approximately 29 %), increasing the risk of misinterpretation of pharmacogenetic findings. Conventional PCR methods detect only predefined variants and do not allow so-called haplotype phasing. Next-generation sequencing (NGS) and whole-exome sequencing (WES) overcome these limitations, albeit at the cost of greater interpretative and organisational complexity. Knowledge of local population-specific characteristics and the risk of phenoconversion is essential for the safe individualisation of pharmacotherapy.

**Key words:** *CYP2C19*, pharmacogenetics, genotype, phenotype, phenoconversion, drug interactions, next-generation sequencing, personalised medicine.

### DECLARATIONS:

#### Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

#### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

#### Conflict of interest and financial disclosures:

None.

#### Funding/Support:

Tento článek byl podpořen grantem Interní grantové agentury Univerzity Palackého v Olomouci IGA\_LF\_2026\_006 a grantem Ministerstva průmyslu a obchodu České republiky CZ.01.01/01/22\_002/0000717.

Cit. zkr.: *Klin Farmakol Farm.* 2026;40(3):176-180

<https://doi.org/10.36290/far.2026.027>

Článek přijat redakcí: 25. 5. 2026

Článek přijat k tisku: 22. 6. 2026

Mgr. Jan Soukop, Ph.D.

jan.soukop@upol.cz

## Úvod

Polymorfismus genu cytochromu P450 2C19 (*CYP2C19*) představuje jeden z nejlépe prozkoumaných farmakogenetických markerů. Tento enzym se podílí na biotransformaci přibližně 10% běžně předepisovaných léčiv napříč medicínskými obory (1). Mezi jeho klinicky nejvýznamnější substráty patří léčiva používaná k léčbě kardiovaskulárních onemocnění (např. klopidoogrel), psychofarmaka (citalopram, escitalopram, sertralin) a léčiva GIT (např. inhibitory protonové pumpy) (2–4).

V klinické praxi se pro predikci pacientovy schopnosti metabolizovat tato léčiva standardně využívá genotypizace tzv. hvězdičkových alel (star alleles) (2). Na základě zjištěného diplotypu (např.  $*1/*2$ ) je pacient klasifikován do jedné ze standardizovaných fenotypových kategorií: ultrarychlý (UM), rychlý (RM), normální (NM), střední (IM) a pomalý metabolizátor (PM) (2). O tento lineární překlad genotypu na fenotyp se opírají mezinárodní klinická doporučení, jako jsou guidelines CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) či DPWG (Dutch Pharmacogenetics Working Group), která usnadňují úpravu dávkování či výběr alternativní terapie (3–5).

V podmínkách reálné praxe má však tento přístup své limity. Většina současných farmakogenetických doporučení vychází z dat populací převážně evropského původu, což může vést ke zkreslení při jejich plošné extrapolaci na etnicky odlišné či specifické regionální subpopulace (6). Ještě závažnější limitací je však fakt, že samotný genotyp u mnoha pacientů neodráží skutečnou enzymatickou aktivitu *in vivo*. Tento stav mezi genetickým předpokladem a reálným fenotypem je dán především vlivem dynamických vnějších a vnitřních faktorů, tzv. fenokonverzí (7, 8). Znalost specifik distribuce alel v lokální populaci a pochopení rizik fenokonverze v kontextu polypragmatie jsou proto nezbytnými předpoklady pro správnou interpretaci farmakogenetických testů. Možnosti moderních sekvenčních metod, jako je sekvenování nové generace (NGS) a sekvenování exomu (whole exome sequencing, WES), jsou perspektivními nástroji pro komplexnější a přesnější farmakogenetické hodnocení v klinické praxi.

## Specifika distribuce alel *CYP2C19* ve středoevropské populaci

Frekvence funkčních alel genu *CYP2C19* se výrazně liší mezi etnickými skupinami a geografickými regiony, což má přímý dopad na interpretaci farmakogenetických výsledků v klinické praxi. Ve středoevropské populaci, včetně České republiky, je distribuce alel charakterizována dvěma klíčovými rysy. Jedná se o relativně nižší frekvenci alely  $*2$ , která je spojována se ztrátou funkce enzymu (loss of function, LOF), a naopak vyšší prevalenci alely  $*17$ , jež je spojována se získáním funkce (gain of function, GOF) (2, 9). Alela *CYP2C19* $*2$ , která vede ke vzniku aberantního sestríhu mRNA a produkci nefunkčního proteinu, dosahuje v České republice frekvence přibližně 8%, což je sice jedna z nejnižších hodnot v Evropě, avšak z klinického hlediska jde o vysoce významný podíl populace (9, 10). Naproti tomu alela *CYP2C19* $*17$ , zvyšující transkripční aktivitu genu a urychlující metabolismus substrátů, dosahuje v ČR frekvence kolem 29%, přičemž analogicky vysoké hodnoty vykazují i populace sousedních států, v Polsku přibližně 29,8% a na Slovensku až 33% (9). Tento gradient odpovídá obecnému trendu rostoucí frekvence GOF alel směrem od jihovýchodní k severozápadní Evropě (9).

Z hlediska klinicky relevantních diplotypů to znamená, že ve středoevropské populaci je výrazně vyšší zastoupení UM (diplotyp  $*17/*17$ ) a RM (diplotyp  $*1/*17$ ) ve srovnání s celosvětovými průměry, zatímco podíl PM (diplotyp  $*2/*2$  nebo  $*2/*3$ ) je nižší. V kontextu české populace je toto lokální specifikum zásadní pro správnou interpretaci farmakogenetického testování, zejména u antiagagační léčby klopidoogrelem, kde UM pacienti mohou vykazovat zrychlenou přeměnu na aktivní metabolit, a tím i vyšší inhibici trombocytů s potenciálně zvýšeným rizikem krvácení (4, 11).

## Fenokonverze: kdy genotyp neodpovídá klinické realitě

Fenokonverze je definována jako dočasná nebo trvalá změna metabolizátorského fenotypu pacienta způsobená vnějšími nebo vnitřními faktory, která vede k rozdílu mezi genotypem a skutečnou enzymatickou aktivitou (7, 8). Tento fenomén představuje jednu

z klíčových limitací klinické farmakogenetiky a jeho přehlížení může vést k závažným chybám v personalizaci farmakoterapie (7, 12). Nejčastější příčinou fenokonverze jsou lékové interakce, které u enzymu *CYP2C19* může způsobovat řada léčiv schopných jeho indukce nebo inhibice (13). Mezi nejvýznamnější inhibitory *CYP2C19* patří inhibitory protonové pumpy (omeprazol), fluvoxamin a fluoxetin, které mohou u NM vyvolat funkční fenotyp odpovídající PM. Naopak induktory, jako je rifampicin nebo fenobarbital, mohou zvýšit aktivitu *CYP2C19* i u pacientů s LOF alelami (1, 14).

Kromě lékových interakcí se na fenokonverzi podílejí i patofyziologické faktory. Závažná onemocnění jater, záněty provázené elevací cytokinů (např. IL-6) nebo kritické onemocnění mohou vést ke změnám exprese genu *CYP2C19* na transkripční úrovni, čímž snižují enzymatickou kapacitu bez ohledu na genotyp pacienta (15). Tyto stavy jsou zvláště relevantní v intenzivní péči nebo u pacientů s pokročilým jaterním onemocněním, kde jsou predikce fenotypu založené na sekvenaci genotypu nejméně spolehlivé (16, 17).

## Moderní přístupy v genotypizaci *CYP2C19*

Genotypizace *CYP2C19* prošla od svých počátků výraznou metodologickou evolucí. Volba genotypizační metody přímo ovlivňuje detekovatelnost variant a tím i přesnost predikce metabolizátorského fenotypu (18). Dostupné přístupy se liší v pokrytí variant, schopnosti detekce strukturálních změn a v nákladech na analýzu (18, 19).

Nejrozšířenějšími metodami v rutinní klinické praxi (zejména v mezinárodním měřítku) zůstávají PCR s alelově specifickými sondami, např. TaqMan, Restriction fragment length polymorphism PCR (PCR-RFLP) a cílené SNP arrays, přičemž v posledních letech jejich pozice u komplexnějších analýz stále častěji doplňují moderní sekvenční postupy (18–20). Tyto metody jsou rychlé, relativně levné a dobře standardizované, avšak jejich zásadní limitací je detekce pouze předem definovaného souboru variant (19). Vzácné nebo nově popsané funkční varianty, které nebyly do designu analýzy zahrnuty, tak nejsou detekovány (2, 21). Omezenou schopnost detekce

strukturálních variant, jako jsou „copy number“ varianty (CNV) či hybridní alely je možné detekovat pomocí nových technologií, jako je sekvenování nové generace (NGS) (22, 23). Je však nutno doplnit, že zatímco například u genu *CYP2D6* představují tyto strukturální varianty zcela zásadní součást farmakogenetické interpretace, u genu *CYP2C19* je jejich celkový klinický význam a frekvence výskytu v populaci obecně menší (18, 24).

Jednotlivé metody se od sebe výrazně liší nejen pokrytím variant, ale i praktickými parametry relevantními pro klinické nasazení. Přehled klíčových charakteristik je uveden v tabulce 1.

Konvenční metody jako TaqMan a PCR-RFLP jsou v klinické praxi dobře zavedené a pro detekci nejčastějších alel \*2 a \*17 zcela dostačující. Jejich nevýhodou je však design, kdy je analýza omezena pouze na varianty explicitně zahrnuté v testovacím panelu. Pro standardní klinické testování doporučuje Asociace pro molekulární patologii (AMP) pouze tři varianty *CYP2C19* (20). V nomenklatuře hvězdičkových alel a sub-alel je přitom v databázi PharmVar aktuálně popsáno více než 70 variant *CYP2C19*, z nichž mnohé mají klinicky relevantní funkční dopad, ale konvenčními metodami je detekovat nelze (2). Specifickým problémem konvenčních přístupů je také nemožnost fázování haplotypů (haplotype phasing), tedy přiřazení variant ke konkrétním alelám na každém z homologních chromozomů (2). Zejména u pacientů s více heterozygotními variantami může neznalost fázování vést k chybné diplotypové klasifikaci a následné nesprávné predikci fenotypu (2). Tento problém je obzvláště aktuální u populací s vysokou frekvencí alely \*17, kde kombinace \*2/\*17 (IM) zvyšuje riziko chybné diplotypové klasifikace při absenci fázování haplotypu nebo při nedostatečně širokém testovacím panelu (2, 27).

Technologie NGS, zejména tzv. short-read NGS platformy, tato omezení částečně překonávají díky schopnosti současné detekce velkého počtu variant a CNV v rámci jednoho analytického procesu (25). Nicméně i short-read NGS má své limity v podobě omezené délky čtení (cca 150–300 bp), která neumožňuje přímé fázování vzdálených variant u jedné molekuly DNA (18). Na toto

**Tab. 1.** Srovnání hlavních metod genotypizace *CYP2C19* v klinické praxi (25, 26)

| Metoda                 | Pokrytí variant               | Detekce CNV | Rychlost analýzy | Náklady        | Vhodnost pro rutinní praxi |
|------------------------|-------------------------------|-------------|------------------|----------------|----------------------------|
| TaqMan / AS-PCR        | Nízké (předem definované SNP) | Ne          | Rychlá (2–4 h)   | Nízké          | Vysoká                     |
| PCR-RFLP               | Nízké (1–2 varianty)          | Ne          | Střední          | Nízké          | Střední                    |
| SNP array (ADME panel) | Střední (stovky SNP)          | Omezená     | Střední          | Střední        | Střední                    |
| Krátké NGS             | Vysoké                        | Částečná    | Delší (1–2 dny)  | Střední–vysoké | Rostoucí                   |
| Dlouhé NGS             | Velmi vysoké                  | Ano         | Delší            | Vysoké         | Zatím výzkumná             |

omezení reaguje rozvíjející se technologie long-read sekvenování (sekvenování dlouhých čtení), reprezentovaná například platformami PacBio HiFi (Single Molecule, Real-Time; SMRT) a Oxford Nanopore Technologies (ONT) (25). Tyto platformy generují čtení v délce tisíců až desítek tisíců bazí, což umožňuje přímé fázování alel, spolehlivou detekci strukturálních variant a identifikaci vzácných i dosud nepopsaných funkčních alel (25). Studie využívající long-read sekvenování pro analýzu CYP genů prokázaly schopnost detekce hybridních alel a nových sub-alel, které by metodami krátkých čtení nebyly zaznamenány (28). Volba konkrétní genotypizační metody by tedy měla reflektovat jak klinický kontext (urgentnost výsledku, dostupnost laboratoře, spektrum testovaných léčiv), tak populační specifika cílové skupiny pacientů. Pro rychlé analýzy postačují point-of-care platformy s TaqMan sondami (29). Pro komplexní preemptivní farmakogenetické testování v rámci personalizované medicíny jsou perspektivní NGS panely pokrývající desítky klinicky relevantních genů (30).

### Cílené NGS panely pro farmakogenetické analýzy a sekvenování exomu

Technologie NGS umožňuje simultánní analýzu velkého počtu variant napříč celým genem nebo rozsáhlým panelem farmakogeneticky relevantních genů v rámci jednoho analytického procesu. Specializované farmakogenetické NGS panely typicky pokrývají 50–200 klinicky relevantních genů, včetně *CYP2C19*, při vysokém sekvenačním pokrytí (tj. hloubka čtení udávající, kolikrát je každá nukleotidová pozice nezávisle přečtena), což zajišťuje spolehlivou detekci i minoritních alel a CNV, jako jsou duplikace nebo delece celého genu (31, 32). Pilotní studie Mayo Clinic ukázala, že 99 % z 1013 účastníků neslo alespoň

jednu klinicky relevantní variantu v pěti klíčových farmakogenetických genech včetně *CYP2C19*, přičemž část těchto variant by byla mimo detekční rozsah konvenčních genotypizačních analýz (33).

V současnosti je k dispozici řada komerčních farmakogenetických NGS panelů, které pokrývají geny s nejvyšším klinickým významem podle guidelines CPIC, včetně *CYP2C19*, *CYP2D6* nebo *SLCO1B1* (31). Tyto panely využívají pravidelně aktualizované databáze variant a jejich bioinformatické pipelines jsou koncipovány tak, aby na základě alelových definic PharmVar a mapování CPIC/ClinPhx umožňovaly automatizované přiřazení detekovaných variant k diplotypům a fenotypovým kategoriím (22, 34). Výhodou oproti konvenčním metodám je tedy nejen širší pokrytí variant, ale i standardizovaná interpretace výsledků s přímým klinickým výstupem (22, 34).

Ani cílené NGS panely však nejsou bez limitací. Klíčovým problémem zůstává interpretace variant nejasného klinického významu (variants of uncertain significance, VUS), jejichž funkční dopad na aktivitu enzymu nebyl dosud experimentálně ověřen (35). Výskyt VUS komplikuje klinické rozhodování a vyžaduje konzultaci se specialistou na klinickou farmakogenetiku (35). Dalším omezením je rozsah pokrytí – cílené panely jsou svou definicí omezeny na předem vybrané geny a nemohou zachytit varianty mimo jejich záběr. Toto omezení je zvláště patrné u genů s vysokou strukturální komplexitou, jako je *CYP2D6*, u něž jsou časté rozsáhlé genomové přestavby vyžadující specializované bioinformatické algoritmy (24).

Alternativou překonávající omezení daná předvýběrem genů je sekvenování celého exomu (whole exome sequencing, WES). WES umožňuje simultánní analýzu veškerých kódujících oblastí genomu, čímž v principu zachycuje i varianty ve farmakogeneticky relevantních

genech, které by cílený panel přehlédl. Zvláštní potenciál představuje sekundární využití exomových dat pořízených primárně za diagnostickým účelem, kdy z jediného sekvenačního experimentu lze zpětně extrahovat farmakogenetický profil pacienta bez nutnosti opakovaného odběru a analýzy. Zásadní limitací WES pro rutinní farmakogenetiku je však technicky podmíněné nerovnoměrné pokrytí jednotlivých genových oblastí (včetně farmakogeneticky významných lokusů), vyšší bioinformatická náročnost a zejména interpretační zátěž způsobená velkým množstvím VUS, jejichž klinický dopad bývá v době analýzy nejasný (24, 35). Z těchto důvodů přináší NGS a WES, vedle nesporných výhod, také nové interpretační výzvy a nemusejí ve všech klinických situacích plně nahrazovat cílené farmakogenetické panely, které mohou garantovat uniformnější pokrytí specifických oblastí (24, 35).

Z praktického hlediska je při zavádění NGS přístupů do klinické farmakogenetiky, ať již formou cílených panelů nebo WES, nezbytné zohlednit také organizační a regulační aspekty. Laboratoře provádějící farmakogenetické NGS testování musí splňovat požadavky na akreditaci dle norem ISO 15189 a výsledky musejí být vydávány ve formě strukturovaných zpráv srozumitelných ošetřujícímu lékaři (36). V České republice je implementace NGS farmakogenetiky teprve v počátcích – dostupnost testování je omezena na specializovaná centra a chybí jednotný systém pro integraci farmakogenetických dat do elektronické zdravotní dokumentace (37, 38). Tento stav kontrastuje například se Spojenými státy, kde jsou farmakogenetické NGS výsledky v řadě nemocnic již preemptivně ukládány do zdravotní dokumentace pacienta a automaticky propojeny s lékařskými informačními systémy pro upozorňování na lékové interakce na základě genotypu (30, 31, 33). Na překonání této bariéry v České republice se však v současnosti aktivně zaměřují tuzemské výzkumné projekty, jako je DiPha (podpořený MPO ČR), jehož cílem je právě vývoj systému pro integraci farmakogenetických dat do klinického rozhodování a automatizované upozornění na interakce gen–lék v reálné praxi (39).

Ekonomická stránka je rovněž důležitým faktorem při rozhodování o volbě metody.

Ačkoli cena sekvenování v posledních letech výrazně klesla, celkové náklady na NGS analýzu zahrnující sekvenování, bioinformatické zpracování, správu databází a klinickou interpretaci zůstávají vyšší než u konvenčních metod (40). Zatímco cílená PCR genotypizace nejčastějších alel vychází řádově na stovky až nižší tisíce korun, komplexní preemptivní panely či WES představují v závislosti na poskytovateli a rozsahu interpretace náklady v rozmezí přibližně 20 000–82 000 Kč na pacienta (41). Úhradové ohodnocení NGS výkonů všeobecnou zdravotní pojišťovnou za rok 2026 odpovídá rozmezí přibližně 25 000–38 000 Kč (42). Tento ekonomický argument je však třeba posuzovat v kontextu celkových nákladů na léčbu – preemptivní farmakogenetické testování pomocí NGS panelu nebo WES může předejít neúčinné nebo toxické terapii a v dlouhodobém horizontu náklady zdravotního systému snižovat (31, 43). Právě model preemptivního testování, kdy je pacient genotypizován jednou při vstupu do zdravotní péče a výsledky jsou dostupné pro všechna budoucí preskripční rozhodnutí, je považován za nejefektivnější způsob implementace farmakogenetiky do klinické praxe (31, 44).

### Klinické dopady variability CYP2C19

Klinický dopad genetické variability CYP2C19 se nejzřetelněji projevuje u léčiv s úzkým terapeutickým oknem nebo u proléčiv závislých na enzymatické aktivaci. Nejvíce prostudovaným příkladem zůstává klopidoogrel, vyžadující biotransformaci prostřednictvím CYP2C19 na aktivní thiolový metabolit. U nosičů LOF alel (\*2, \*3) je tvorba aktivního metabolitu snížena, což vede k nedostatečné inhibici trombocytů a zvýšenému riziku rekurentních ischemických příhod, zejména po perkutánní koronární intervenci (4). Naopak nosiči GOF alely \*17, která je ve středoevropské populaci zastoupena nadprůměrně, mohou vykazovat zvýšenou tvorbu aktivního metabolitu, a tím i vyšší inhibici trombocytů s potenciálně zvýšeným rizikem krvácení (45).

U inhibitoru protonové pumpy, jako je omeprazol, platí opačný vztah. PM dosahují vyšších plazmatických koncentrací léčiva, což se klinicky projevuje vyšší efektivitou léčby

refluxní choroby jícnu (3). UM naopak metabolizují PPI rychleji, takže při standardním dávkování nemusí dosáhnout dostatečné inhibice protonové pumpy (3). U psychofarmak, zejména escitalopramu, citalopramu a sertralinu, variabilita CYP2C19 ovlivňuje expozici léčivu a tím i pravděpodobnost terapeutické odpovědi i výskytu nežádoucích účinků. Guidelines CPIC či Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) pro tuto skupinu léčiv doporučují úpravu dávkování v závislosti na metabolizátorském fenotypu (5).

Klinický přínos farmakogenetického testování CYP2C19 je tedy nejvyšší u pacientů indikovaných k dlouhodobé antiagregační terapii, eradikační léčbě nebo farmakoterapii deprese (9). Zvláštní pozornost si zaslouží situace, kdy je genotypově predikovaný fenotyp v rozporu s klinickým obrazem. Zde je potřeba zvažovat fenokonverzi způsobenou lékovými interakcemi nebo komorbiditami, jak bylo popsáno výše (4). Integrace farmakogenetické informace do klinického rozhodování proto nemůže být mechanickým převodem čísla alely na doporučenou dávku, ale musí reflektovat celkový klinický kontext pacienta (3, 4).

### Závěr

Farmakogenetické testování CYP2C19 má v personalizované farmakoterapii nezpochybnitelné místo, avšak jeho bezpečné uplatnění v klinické praxi vyžaduje komplexnější pohled než prostý překlad genotypu do doporučené dávky.

Středoevropská populace se od globálních průměrů liší rozdíly frekvencí LOF alely \*2 a naopak vysokou prevalencí GOF alely \*17. Přestože se vlastní interpretace konkrétního genotypu nadále opírá především o mezinárodně validovaná doporučení (např. CPIC nebo DPWG), neznalost tohoto lokálního populačního kontextu může vést k nesprávnému odhadu populačního rizika a komplikovat celkové nastavení preemptivní farmakoterapie.

Zásadním, ale stále podceňovaným omezením genotypizace, zůstává fenokonverze. Metabolická kapacita CYP2C19 *in vivo* je dynamicky formována lékovými interakcemi a stavem pacienta, přičemž zejména v kontextu polypragmatie, typické pro kardiologické, psychiatrické nebo onkologické pacienty, mů-

že být vztah mezi genotypem a skutečným fenotypem klinicky závažný.

Metodologický pokrok v oblasti NGS a sekvenování exomu tyto limity postupně překonává. Nové technologie umožňují de-

tekce vzácných variant, CNV i přímé fázování haplotypů, které konvenčním metodám chybí. Předpokladem jejich smysluplného zavedení do rutinní praxe však není jen technologická připravenost laboratoří, ale i edukace lékařů a sys-

témová integrace farmakogenetických dat do elektronické zdravotní dokumentace. Výsledek farmakogenetických testů je tedy třeba vnímat nikoli jako definitivní diagnózu, ale jako jeden ze vstupních parametrů klinického rozhodování.

## LITERATURA

1. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther.* 2013;138:103-141.
2. Botton MR, Whirl-Carrillo M, Del Tredici AL, et al. PharmVar GeneFocus: CYP2C19. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;109:352-366.
3. Lima JJ, Thomas CD, Barbarino J, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C19 and Proton Pump Inhibitor Dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;109:1417-1423.
4. Lee CR, Luzum JA, Sangkuhl K, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2022 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;112:959-967.
5. Beunk L, Nijenhuis M, Soree B, et al. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction between CYP2D6, CYP2C19 and non-SSRI/non-TCA antidepressants. *Eur J Hum Genet.* 2024;32:1371-1377.
6. Relling MV, Evans WE. Pharmacogenomics in the clinic. *Nature.* 2015;526:343-350.
7. Shah RR, Smith RL. Addressing phenoconversion: The Achilles' heel of personalized medicine. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;79:222-240.
8. Klomp SD, Manson ML, Guchelaar HJ, et al. Phenoconversion of Cytochrome P450 Metabolism: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2020;9:2890.
9. Petrović J, Pešić V, Lauschke VM. Frequencies of clinically important CYP2C19 and CYP2D6 alleles are graded across Europe. *Eur J Hum Genet.* 2020;28:88-94.
10. Proietti R, Maranhão Neto GA, Kunzova S, et al. Pharmacogenomic profile of a central European urban random population-Czech population. *PLoS One.* 2023;18:e0284386.
11. Sibbing D, Koch W, Gebhard D, et al. Cytochrome 2C1917 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation.* 2010;121:512-518.
12. Tašková I, Šafářová N. TDM jako nástroj pro farmakogenetické profilování pacientů: kazuistika fenokonverze. *Klin Farmakol Farm.* 2025;39:206-212.
13. de Jong LM, Boussallami S, Sánchez-López E, et al. The impact of CYP2C19 genotype on phenoconversion by concomitant medication. *Front Pharmacol.* 2023;14:1201906.
14. Hakola J, Hukkanen J, Turpeinen M, et al. Inhibition and induction of CYP enzymes in humans: an update. *Arch Toxicol.* 2020;94:3671-3722.
15. Stanke-Labesque F, Gautier-Veyret E, Chhun S, et al. Inflammation is a major regulator of drug metabolizing enzymes and transporters: Consequences for the personalization of drug treatment. *Pharmacol Ther.* 2020;215:107627.
16. Zhou S, Skaar DJ, Jacobson PA, et al. Pharmacogenomics of Medications Commonly Used in the Intensive Care Unit. *Front Pharmacol.* 2018;9:417867.
17. Duthaler U, Bachmann F, Suenderhauf C, et al. Liver Cirrhosis Affects the Pharmacokinetics of the Six Substrates of the Basel Phenotyping Cocktail Differently. *Clin Pharmacokinet.* 2022;61:1039-1055.
18. van der Lee M, Kriek M, Guchelaar HJ, et al. Technologies for Pharmacogenomics: A Review. *Genes (Basel).* 2020;11:1456.
19. Hippman C, Nislow C. Pharmacogenomic Testing: Clinical Evidence and Implementation Challenges. *J Pers Med.* 2019;9:40.
20. Pratt VM, Del Tredici AL, Hachad H, et al. Recommendations for Clinical CYP2C19 Genotyping Allele Selection: A Report of the Association for Molecular Pathology. *J Mol Diagn.* 2018;20:269-276.
21. Lopes JL, Harris K, Karow MB, et al. Targeted Genotyping in Clinical Pharmacogenomics: What Is Missing? *J Mol Diagn.* 2022;24:253-261.
22. Gaedigk A, Ingelman-Sundberg M, Miller NA, et al. The Pharmacogene Variation (PharmVar) Consortium: Incorporation of the Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103:399-401.
23. Schwarz UI, Gulilat M, Kim RB. The Role of Next-Generation Sequencing in Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2019;9:a033027.
24. Souche E, Beltran S, Brosens E, et al. Recommendations for whole genome sequencing in diagnostics for rare diseases. *Eur J Hum Genet.* 2022;30.
25. Tafazoli A, Guchelaar HJ, Miltik W, et al. Applying Next-Generation Sequencing Platforms for Pharmacogenomic Testing in Clinical Practice. *Front Pharmacol.* 2021;12:693453.
26. Gaedigk A, Boone EC, Scherer SE, et al. CYP2C8, CYP2C9, and CYP2C19 Characterization Using Next-Generation Sequencing and Haplotype Analysis: A GeT-RM Collaborative Project. *J Mol Diagn.* 2022;24:337-350.
27. Ionova Y, Ashenurst J, Zhan J, et al. CYP2C19 Allele Frequencies in Over 2.2 Million Direct-to-Consumer Genetics Research Participants and the Potential Implication for Prescriptions in a Large Health System. *Clin Transl Sci.* 2020;13:1298-1306.
28. Samarasinghe SR, Gaedigk A, Swen JJ, et al. Long-Read Sequencing Enhances Pharmacogenomic Profiling by Resolving Complex Haplotypes, Novel Star Alleles, and Structural Variants. *Clin Pharmacol Ther.* 2026;119:536-545.
29. Gurbel PA, Bliden K, Sherwood M, et al. Development of a routine bedside CYP2C19 genotype assessment program for antiplatelet therapy guidance in a community hospital catheterization laboratory. *J Thromb Thrombolysis.* 2024;57:566-575.
30. Ji Y, Skierka JM, Blommel JH, et al. Preemptive Pharmacogenomic Testing for Precision Medicine: A Comprehensive Analysis of Five Actionable Pharmacogenomic Genes Using Next-Generation DNA Sequencing and a Customized CYP2D6 Genotyping Cascade. *J Mol Diagn.* 2016;18:438-445.
31. Weitzel KW, Cavallari LH, Lesko LJ. Preemptive Panel-Based Pharmacogenetic Testing: The Time is Now. *Pharm Res.* 2017;34:1551-1555.
32. Lanillos J, Carvajal M, Maietta P, et al. Clinical pharmacogenetic analysis in 5,001 individuals with diagnostic Exome Sequencing data. *NPJ Genom Med.* 2022;7:12.
33. Wang L, Scherer SE, Bielinski SJ, et al. Implementation of preemptive DNA sequence-based pharmacogenomics testing across a large academic medical center: The Mayo-Baylor RIGHT 10K Study. *Genet Med.* 2022;24:1062-1072.
34. Klein TE, Ritchie MD. PharmCAT: A Pharmacogenomics Clinical Annotation Tool. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;104:19-22.
35. Joynt ACM, Axford MM, Chad L, et al. Understanding genetic variants of uncertain significance. *Paediatr Child Health.* 2022;27:10-11.
36. Kratochvíla J, Plzák Z. ČSN EN ISO 15189 (85 5101) Zdravotnické laboratoře – Požadavky na kvalitu a kompetenci. 3. vyd. Praha: Česká agentura pro standardizaci; 2023.
37. Česková E, Šilhán MP. Současnost a budoucnost farmakogenetického testování se zaměřením na farmakoterapii deprese. *Psychiatr Praxi.* 2024;25(2):71-75.
38. Národní strategie elektronického zdravotnictví ČR 2025-2035 [Internet]. Databáze strategií [cited 2026-04-21]. Available from: <https://www.databaze-strategie.cz/cz/mzd/strategie/narodni-strategie-elektronickeho-zdravotnictvi-cr-2025-2035?typ=tab>.
39. DiPha: Komplet softwarových nástrojů a jejich aplikací pro predikci a vedení účelné farmakoterapie pomocí digitalizované informace o farmakogenetických aspektech a lékových interakcích [Internet]. National Electronic Tool [cited 2026-05-21]. Available from: <https://nen.nipez.cz/en/verejne-zakazky/detail-zakazky/N006-25-V00040879>.
40. Krejčí A, Müller P, Vojtěšek B. Bioinformatika a sekvenování nové generace (Bioinformatics and Next-generation Sequencing). *Klin Onkol.* 2015;28:2-91.
41. Cenik vyšetření [Internet]. GHC Genetics [cited 2026-05-21]. Available from: <https://www.ghcgenetics.cz/cenik-vysetreni>.
42. Změny v úhradách vyšetření metodou NGS [Internet]. SLG.cz [cited 2026-05-21]. Available from: <https://slg.cz/aktuality/zmeny-v-uhradach-vysetreni-metodou-ngs/>.
43. Morris SA, Alsaidi AT, Verbyla A, et al. Cost Effectiveness of Pharmacogenetic Testing for Drugs with Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines: A Systematic Review. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;112:1318-1328.
44. Haidar CE, Crews KR, Hoffman JM, et al. Advancing Pharmacogenomics from Single-Gene to Preemptive Testing. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2022;23:449-473.
45. Slanář O. Farmakogenomika – současnost, budoucnost, perspektiva. *Klin Farmakol Farm.* 2012;26:126-130.