

Tab. 1. Přehled polymorfismů a epigenetických faktorů, které mohou ovlivnit odpověď na léčbu olanzapinem

	Polymorfismus		Efekt	Frekvence alely [%] *	Ref.
Farmakokinetika	CYP1A2	*1F (rs762551)	↓ pravděpodobnost odpovědi na léčbu klozapinem	71	[20]
	CYP1A2	*1D (rs35694136)	↑ plazmatické koncentrace olanzapinu	6,8	[21]
	MDR1	C3435T (rs1045642)	↑ C, AUC olanzapinu	47	[36]
		G2677T (rs2032582)	↑ odpověď na léčbu olanzapinem	Alela C = 55, T = 1,0	[24]
		G2677T (rs2032582)	↑ pozitivní symptomatologie (bludy) u schizofrenie	Alela C = 55, T = 1	[37]
		rs10248420	↓ odpověď na léčbu klozapinem	16 %	[35]
	UGT1A4	rs2011425	↓ koncentrace olanzapinu v séru	9,5	[21–23]
Farmakodynamika					
	5HT2A	1438A/G (rs6311)	častější u pacientů se schizofrenií než u kontrol	41	[46]
		rs6313	kontroverzní závěry-odpověď na léčbu klozapinem, více non-respondérů	42	[47, 48]
		rs6314	častější u non-respondérů na klozapin	9,1	[50]
		rs7997012	homozygoti AA výraznější nežádoucí účinky olanzapinu	59	[55]
	5HT2C	-759C/T (rs3813929)	alela T: menší vzestup hmotnosti při léčbě antipsychotiky, zejména olanzapinem	Alela G ≤ 0,01; T = 16,9	[57]
		-697C (rs518147)	menší vzestup hmotnosti při léčbě olanzapinem	67	[60]
	BDNF	Val/Val (rs6265)	častější zlepšení klinických příznaků při léčbě olanzapinem	19	[40, 41]
		Val66Met-rs1519480	vzestup hmotnosti po terapii antipsychotiky	69	[42]
	DR3	rs6280	nekonzistentní klinické nálezy, lepší odpověď na léčbu antipsychotiky u heterozygotů než u homozygotů (gly/gly nebo ser/ser)	68	[61, 62]
	DR2	rs1079598 rs1125394 rs1800497	asociace s dobrou léčebnou odpovědí na klozapin	15,7 15,6 18,9	[65]
Epigenetika					
Methylace DNA	5HT2A v polymorfním místě T102C		ovlivnění exprese receptoru, biomarker schizofrenie		[79, 80]
Polymorfismy HDAC	HDAC3	rs14251	asociace se SCZ *	42	[75]
	HDAC4	rs1063639	asociace se SCZ *	46	[70]
	HDAC10	rs7290710	asociace se SCZ*	38	[75]
	HDAC11	rs7634112	asociace se SCZ*	15,9	[75]

* polymorfismus může hrát roli v patogenezi onemocnění

**frekvence v Evropské populaci dle The Single Nucleotide Polymorphism database (dbSNP <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>), pokud není uvedeno jinak

mají vyšší plazmatické koncentrace olanzapinu než nositelé wt alely (21).

Polymorfismus UDP glukuronyl transferázy UGT1A4*3 (-142 T.G, rs2011425), způsobující záměnu aminokyselin leucinu za valin (L48V) je spojen s nižšími koncentracemi olanzapinu v séru (21–23).

P glykoprotein (Pgp), je efluxní membránový transportér kódovaný genem MDR1 (Multidrug resistant protein 1). Tento membránově vázaný protein je exprimovaný na apikální straně membrány epiteliálních a endotelových buněk mnoha biologických bariér – mj. v tenkém střevě, lumenální membráně proximálního

tubulu, kanikulární membráně hepatocytů placentě, a právě na hematoencefalické bariéře. Pgp hraje významnou roli při absorpci, distribuci, ale i eliminaci léčiv, včetně antipsychotik (24, 25). Většina atypických antipsychotik, včetně olanzapinu je jeho substrátem (26). Obecnou úlohou Pgp je chránit organismus před toxickým působením xenobiotik (27, 28). První stupeň ochrany spočívá ve snížení prostupu bariérou tenkého střeva. Druhý stupeň ochrany pak limituje prostup xenobiotik (vč. léčiv) do určitých tkání, jako je právě mozek (29), zárodečné buňky nebo plod (30).

Některé studie prokázaly, že genové polymorfismy MDR1 ovlivňují plazmatické hladiny antipsychotik (31) nebo jejich metabolitů (32), popř. i léčebnou odpověď (33) a/nebo i výskyt nežádoucích účinků (31, 33–35). Konkrétněji, studovány byly následující polymorfismy C3435T (rs1045642), G2677T (rs2032582) a rs10248420.

V případě polymorfismu C3435T se jedná o nižší expresi proteinu Pgp u nositelů alely T. Homozygoti T/T měli nižší clearance, vyšší plazmatické hladiny a plochu pod koncentrační křivkou a nižší distribuční objem v porovnání s homozygoty C/C nebo heterozygoty (C/T). Tento rozdíl