

byl sice statisticky signifikantní, a to i při korekci na faktor genotypu CYP3A a pohlaví (36); otázkou je však klinická významnost, neboť se jedná o malé rozdíly (byť jsou statisticky signifikantní), navíc jiné studie tento nález nepotvrdily (22, 24).

Záměna guaninu za thymidin nebo adenin v pozici 2677 na exonu 21 (G2677T/A) způsobí záměnu aminokyselin alaninu za serin nebo threonin na kodonu 893 na intracelulární straně P-glykoproteinu (37). Alela T byla v menší studii asociována s lepší odpovědí na léčbu v pozitivní škále PANSS (24). Na druhou stranu byla alela G asociována s těžšími bludy (37).

Trialelký polymorfismus se může projevit i mutací G2677A (threonin v kodonu 893), která je ovšem vzácná a její klinický význam není znám, a to ani v souvislosti s protinádorovou léčbou (38).

Alela A polymorfismu rs10248420 byla asociována s horší odpovědí na léčbu klopazinem v porovnání s alelou G (35).

## Genetické faktory ovlivňující molekulární cíle u schizofrenie

Vedle genetických faktorů ovlivňujících farmakokinetiku jsou již delší dobu zkoumány i genetické polymorfismy ovlivňující farmakodynamiku – především se jedná o polymorfismy serotoninových a dopaminových receptorů, transportérů, oxytocinových receptorů, ale také polymorfismy genu pro BDNF. Protože se jedná o faktory ovlivňující potenciálně odpověď na antipsychotika obecně, budou zmíněny i ty faktory, které mají vliv na odpověď na jiná antipsychotika 2. generace.

### BDNF

Změny v expresi jak růstového faktoru BDNF (Brain derived neurotrophic factor), tak i jeho receptorů jsou pravděpodobně zapojeny do patofyziologie psychotických poruch (39).

Také je známo, že terapie antipsychotiky zvyšuje BDNF (39) a mění poměr exprese aktivních a neaktivních forem receptoru pro BDNF (aktivní TrkB-FL a neaktivní TrkB-T1) ve prospěch aktivní formy u pacientů s lepší klinickou odpovědí. V souvislosti s odpovědí na léčbu a nežádoucí účinky bylo sledováno několik polymorfismů. Genotyp Val/Val byl častěji spojen se zlepšením klinických příznaků u pacientů léčených olanzapinem (38, 40). Byly studovány i jiné polymorfismy genu pro BDNF v souvislosti s odpovědí na antipsychotickou léčbu, např. Val66Met, avšak

žádné asociace nebyly konzistentně potvrzeny (41). Ojedinelé byla nalezena asociace mezi polymorfismem Val66Met-rs1519480 a vzestupem hmotnosti po terapii antipsychotiky (42).

### 5HT receptory

Co se týče souvislosti polymorfismů serotoninových receptorů, bylo prokázáno, že mezi pacienty se schizofrenií je častější výskyt alely C polymorfismu rs6313 genu 5-HT<sub>2A</sub>. Tento efekt byl výraznější v evropské populaci (43).

Haplotypy polymorfismu tří genů receptoru 5HT<sub>2A</sub> (-1438 A / G, -783 A / G a +102 T/C) byly spojeny s expresí 5HT<sub>2A</sub> receptoru (44). Davies a kol. uvádí, že jednonukleotidové polymorfismy v genu pro receptor 5HT<sub>2A</sub> mohou vysvětlit interindividuální rozdíly v odpovědi na atypická antipsychotika i jejich snášenlivost (45).

Polymorfismus 1438 A/G genu pro receptor 5HT<sub>2A</sub> (rs6311) byl častější u pacientů se schizofrenií než u kontrol (46).

Dále byla nalezena souvislost mezi polymorfismem rs6313 a odpovědí na léčbu klopazinem. Pacientů s tímto polymorfismem je u non-respondérů více než u respondérů, efekt je signifikantní pouze u mužů, nikoli u žen (47). Publikovány byly ovšem i negativní výsledky studií – tedy žádná asociace mezi tímto polymorfismem a odpovědí na léčbu (48), ani další studie neprokázala žádnou souvislost mezi polymorfismem rs6313 a výskytem schizofrenie (49). Polymorfismus rs6314 receptoru 5-HT<sub>2A</sub> je také častěji nalézan u non-respondérů na léčbu klopazinem (50). Vesměs se výsledky větších studií shodují v tom, že polymorfismy 5-HT<sub>2A</sub> mohou přispívat k variabilitě odpovědi na léčbu klopazinem, ale pouze v interakci více polymorfních genů (tedy konkrétním haplotypu) se vztahem k neurotransmiterům (51, 52). Méně často byla studována souvislost mezi odpovědí na léčbu a polymorfismy jiných podtypů serotoninových receptorů (5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>) (53).

Polymorfismus rs7997012 na intronové části genu 5HT<sub>2A</sub> (konkrétně mutovaná forma genu, alela G) je asociován s lepší léčebnou odpovědí na antidepresiva (54). U pacientů léčených olanzapinem měli homozygoti alely AA výraznější nežádoucí účinky ve srovnání s heterozygoty nebo s homozygoty GG (55).

Receptor 5HT<sub>2C</sub> je jedním ze základních cílů farmakoterapie celé řady neuropsychiatrických

onemocnění, včetně schizofrenie (11). Gen pro 5HT<sub>2C</sub> receptor se nachází na chromozomu X, takže muži jsou vždy hemizygotní (mají jen 1 alelu genu). Polymorfismy mohou ovlivnit jak účinnost, tak především nežádoucí účinky, zejména pak nárůst hmotnosti po atypických antipsychotících (56, 57).

Několik studií odkrylo různé riziko nárůstu hmotnosti vyvolaného olanzapinem a dalších metabolických účinků u několika polymorfismů 5HT<sub>2C</sub> receptorů, jmenovitě -759 T, -697 G / C, alel Cys23Ser (11). Krátkodobý hmotnostní přírůstek při léčbě olanzapinem byl signifikantně nižší u nositelů T-alel polymorfismu 5-HT<sub>2C</sub> -759 C/T (rs3813929) (55). Zajímavé jsou také nálezy zpětného ovlivnění exprese serotoninových receptorů farmakoterapií. V animálních studiích bylo totiž prokázáno snížení exprese 5-HT<sub>2A</sub> a 2C po terapii klopazinem, haloperidolem (58) a olanzapinem (59). Alela C polymorfismu -697 G/C je spojena s menším vzestupem hmotnosti po olanzapinu (57, 60).

### Dopaminové receptory

Nejčastěji zkoumanými polymorfismy dopaminových receptorů (DR) jsou polymorfismy DR<sub>2</sub> a DR<sub>3</sub>. Post mortem koncentrace DRD-3 v mozku byla zvýšena u pacientů se schizofrenií, kteří vysadili antipsychotika po dobu nejméně jednoho měsíce před smrtí ve srovnání s pacienty, kteří brali antipsychotika až do smrti (61).

Bylo zkoumáno mnoho polymorfismů DR<sub>3</sub> receptoru, namátkou: rs905568, rs2399504, rs167771. Polymorfismus DR<sub>3</sub> rs6280 znamená substituci serinu za glycin na N-terminálním konci receptoru DR<sub>3</sub>. To může mít za následek vyšší afinitu k dopaminu. Nutno přiznat, že nálezy asociace tohoto polymorfismu se schizofrenií jsou nekonzistentní (62, 63). Haplotyp Gly/Gly tohoto polymorfismu DRD-3 byl prediktorem statisticky a klinicky významně výraznějšího poklesu pozitivní symptomatologie při léčbě olanzapinem ve srovnání s jinými genotypy (ser-9-gly). V jiných studiích, s jinými antipsychotiky (klopazin, risperidon) a na jiných populacích (asiáté) však byla nalezena opačná asociace – menší redukce negativní symptomatologie nebo žádný rozdíl mezi Ser/Gly a Gly/Gly (64).

Další zkoumané jsou i polymorfismy DR<sub>2</sub> receptorů, ovšem opět s rozporuplnými výsledky. Asociace s odpovědí na léčbu (antipsychotiky obecně) byla nalezena u polymorfismů rs1079598, rs1125394 A/G, rs1800497, rs1799732 (65, 66). Obecně bylo sledováno mnoho poly-