

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 antiagregační 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