

Farmakogenetika antidepresiva

Nikolić, Lino

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:416013>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-13**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Lino Nikolić

Farmakogenetika antidepresiva

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2023.

Ovaj je diplomski rad prijavljen na predmetu Farmakogenetika Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i izrađen na Zavodu za medicinsku biokemiju i hematologiju farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Karmele Barišić.

Zahvaljujem mentorici prof. dr. sc. Karmeli Barišić na uloženom trudu i znanju te pomoći prilikom pisanja ovoga diplomskog rada. Hvala na podršci mojoj obitelji i prijateljima.

SADRŽAJ

1.	UVOD	1
1.1.	Depresija.....	1
1.2.	Antidepresivi	1
1.3.	Metabolizam antidepresiva.....	2
2.	OBRAZLOŽENJE TEME.....	6
3.	MATERIJALI I METODE.....	7
4.	REZULTATI I RASPRAVA	8
4.1.	CYP2D6	8
4.2.	CYP2C19.....	22
4.3.	Ostali.....	31
4.4.	Farmakogenetika u Hrvatskoj i svijetu	34
5.	ZAKLJUČCI.....	36
6.	POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA	38
7.	LITERATURA.....	41
8.	SAŽETAK/SUMMARY	46

1. UVOD

1.1. Depresija

Depresija je česti mentalni poremećaj koji pogađa 3,8 % opće populacije, odnosno 5 % odrasle populacije. Osobe koje pate od depresije funkcioniraju slabije na poslu, u školi te obiteljskom životu. Kada je bolest rekurentna te se javlja s umjerenim ili jakim intenzitetima, život može biti izrazito otežan te u najgorim slučajevima vodi do suicida. 700.000 ljudi svake godine umre od posljedica suicida. Suicid je 4. po učestalosti uzrok smrti kod osoba između 15. i 29. godine života (WHO). Simptomi mogu varirati u intenzitetu te obuhvaćaju:

- osjećaj tuge ili depresivnoga raspoloženja,
- gubitak interesa,
- promjene u apetitu,
- problemi sa spavanjem,
- manjak energije,
- osjećaj bezvrijednosti ili krivnje,
- problemi s koncentracijom,
- suicidalne misli.

Za postavljanje dijagnoze depresije simptomi bi trebali trajati barem dva tjedna i predstavljati promjenu na gore. Faktori za razvoj depresije mogu biti biokemijski, genetski, okolišni te individualni. Najšire prihvaćena teorija o nastanku depresije jest monoaminska hipoteza. Predložio ju je 1965. američki psihijatar Joseph J. Schildkraut. Ona govori o tome kako uzrok depresije leži u manjkavoj funkciji ili količini monoamina (serotonina, noradrenalina, dopamina) u određenim regijama mozga (Miko, 2015).

1.2. Antidepresivi

Antidepresivi se koriste, osim za liječenje kliničke depresije, i kod opsesivno-kompulzivnoga poremećaja (OKP), generaliziranoga anksioznog poremećaja, posttraumatskoga stresnog poremećaja (PTSP), neuropatske boli i boli vezane uz fibromialgiju (FDA).

Klasificiraju se po mehanizmu djelovanja na SSRI (selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina), SNRI (inhibitore ponovne pohrane serotonina i noradrenalina), klasične tricikličke, antagoniste monoaminskih receptora, selektivne inhibitore ponovne pohrane noradrenalina,

MAOI (inhibitore monoamino oksidaze), antagoniste NMDA receptora te agoniste melatonina (Ritter, 2019). Primjeri lijekova za svaku skupinu navedeni su u Tablici 1.

SSRI	SNRI	Klasični triciklički antidepresivi	Antagonisti monoaminskih receptora	Selektivni inhibitori ponovne pohrane noradrenalina	MAOI	Antagonisti NMDA receptora	Agonisti melatonina
fluoksetin	venlafaksin	imipramin	trazadon	bupropion	fenelzin	ketamin	agomelatin
sertralin	duloksetin	desimipramin	mirtazapin	maprotilin	izokaproksazid	esketamin	
(es)citalopram		amitriptilin		reboksetin	moklobemid		
paroksetin		nortriptilin					
fluvoksamin		klomipramin					
vilazodon							
vortioksetin							

Tablica 1. Antidepresivi podijeljeni po skupinama s obzirom na mehanizam djelovanja (Ritter i sur., 2019)

Najčešće prepisivani antidepresivi jesu selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) zbog relativno blagih nuspojava i dobre učinkovitosti (Vadodaria i sur., 2018). Odabir konkretnoga SSRI-ja ovisi o odgovoru pacijenta na terapiju, profilu nuspojava, toleranciji, cijeni te iskustvu liječnika koji ga prepisuje.

1.3. Metabolizam antidepresiva

Gotovo 90 % svih oksidacijskih reakcija kataliziraju enzimi iz porodice citokroma P450. D. Garfinkel i M. Klingenberg opisuju enzime koje pronalaze u mikrosomima jetre štakora te ih nazivaju „carbon monoxide binding pigment“ (pigment koji prihvaća ugljikov monoksid). Otkriveno je nadalje da apsorbiraju svjetlost koja ima maksimum na oko 450 nm što se naziva Soretovom vrpcom. Između 1962. i 1964. godine T. Omura i R. Sato daju mu ime citokrom P450 (CYP) (Rendić i Medić-Šarić, 2013).

Građeni su od oko 400 - 500 aminokiselina i jednoga hema kao prostetičke skupine u aktivnom mjestu. Hem se sastoji od protoporfirinskoga prstena (IX) te atoma željeza u njegovom središtu. CYP enzimi članovi su superporodice hemproteina koji kataliziraju oksidacijske biotransformacije lipofilnih supstrata u polarnije metabolite čime se uvodi polarna skupina u molekulu (-OH, -COOH, -NH₂, -SH). Na taj način nastaju metaboliti koji se onda u reakcijama

faze II biotransformacije lijekova mogu konjugirati s određenim molekulama te izbaciti iz organizma (Zhao i sur., 2021). Osim u metabolizmu lijekova sudjeluju i u homeostazi masnih kiselina, steroida, vitamina D te žučnih kiselina (Machalz i sur., 2021).

Dijele se po slijedu aminokiselina u porodice; članovi iste porodice imaju oko 40 % homolognog aminokiselinskog slijeda, a članovi iste potporodice imaju homologiju od oko 55 %. Porodica se označava arapskim brojem (npr. CYP1), a potporodica velikim slovom (npr. CYP1A). Individualni enzimi unutar potporodica označavaju se dodatnim arapskim brojem (npr. CYP1A1). U humanom genomu identificirano je i definirano 57 gena koji kodiraju za 57 funkcionalnih enzima (Machalz i sur., 2021). Najviša koncentracija CYP enzima nalazi se u endoplazmatskom retikulu (mikrosomska frakcija) stanica jetre, no moguće ih je pronaći i u stanicama drugih organa (Rendić i Medić-Šarić, 2013). Za metabolizam antidepresiva najznačajniji su enzimi CYP2D6 i CYP2C19 (Bousman i sur., 2020).

Genetski polimorfizmi koji su posljedica promjena u strukturi odgovarajućega gena mogu se očitovati u promjeni aktivnosti nekoga enzima ili transportera. Farmakogenetika je znanost koja se bavi određivanjem genskoga profila bolesnika te u skladu s time pokušava predvidjeti odgovor na terapiju određenim lijekom u određenoj dozi (Božina i Pejnović, 2013). Iako se termini farmakogenetika i farmakogenomika često miješaju, farmakogenetika se odnosi na učinak određenoga genetskog biljega na odgovor na lijek, dok farmakogenomika podrazumijeva utjecaj više gena ili cjelokupnoga genoma na terapijski odgovor. S obzirom da odsustvo/prisustvo određenih alela razlikuju se 4 vrste fenotipova po sposobnosti i brzini metaboliziranja određenoga lijeka:

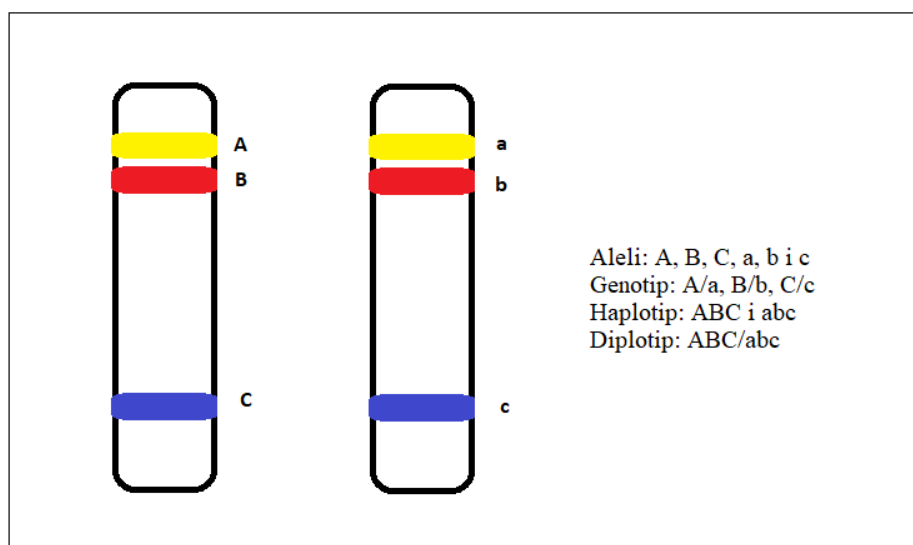
- spori metabolizator (engl. *Poor Metabolizer*, PM),
- srednje brzi metabolizator (engl. *Intermediate Metabolizer*, IM)
- brzi metabolizator (engl. *Extensive Metabolizer*, EM)/normalni metabolizator (engl. *Normal Metabolizer*, NM)
- vrlo brzi metabolizator (engl. *Ultrarapid Metabolizer*, UM).

Fenotip	Genotip
Spori metabolizator (PM)	Nedostatak aktivnih alela
Srednje brzi metabolizator (IM)	Homozigot za dva alela reducirane aktivnosti ili heterozigot s jednim inaktivnim alelom
Brzi metabolizator (EM) / Normalni metabolizator (NM)	Homozigot s dva aktivna alela
Vrlo brzi metabolizator (UM)	Više od 2 kopije gena

Tablica 2. Najosnovnija podjela fenotipa s obzirom na genotip (Wyska, 2019)

Važno je naglasiti kako se u novijoj literaturi brzi, odnosno ekstenzivni metabolizator češće definira kao normalni metabolizator (NM).

Za potpuno razumijevanje tematike važno je razlikovati pojmove genotip, fenotip, haplotip/diplotip te alel. Geni su segmenti DNA koji predstavljaju funkcionalnu jedinicu nasljeđivanja svojstava. Svaki gen može imati više različitih alela (kod ljudi 2 na svakom lokusu, jedan od svakog roditelja). Haplotip predstavlja skup DNA varijanti na istom kromosomu koji se nasljeđuju zajedno dok genotip predstavlja ukupni genetski materijal organizma ili u užem smislu može označavati i set alela određenoga gena. Fenotip je skup fizičkih manifestacija genotipa (Genom.gov).



Slika 1. Shematski prikaz homolognih kromosoma te razlike između alela, genotipa, haplotipa i diplotipa

Postoje baze podataka koje sadrže informacije o svim do sada dokumentiranim genetskim polimorfizmima značajnim za metabolizam lijekova poput PharmGKB. Neka od društava koja se bave izdavanjem smjernica za doziranje lijekova, između ostalih i antidepresiva metaboliziranih putem značajnih CYP-ova je Nizozemska farmakogenetička radna skupina (DPWG), Klinički farmakogenetički implementacijski konzorcij (CPIC) i PharmVar.

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Prva linija lijekova koji se prepisuju kod depresije najčešće su inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI). Oko 30 % ljudi ne pokazuje nikakav napredak kod liječenja SSRI-ovima. Razlozi za to mogu biti mnogi poput: neodgovarajuće adherencije, neodgovarajućeg odabira lijeka ili neodgovarajuće doze. Posljednja dva razloga mogu biti posljedica genetskih polimorfizama te se farmakogenetičkim profiliranjem može predvidjeti odgovor na lijek te prilagoditi doza.

S obzirom na porast incidencije depresije u svijetu, pogotovo za vrijeme pandemije Covida-19 te globalnih „lockdown“-ova, porasla je potrošnja antidepresiva. Zabilježen je porast od 27,6 % depresivnih poremećaja te porast od 25,6 % anksioznih poremećaja tijekom pandemije (Santomauro, 2021). Budući da sve veći broj ljudi koristi antidepresive važnije je nego ikad osigurati farmakoterapiju zadovoljavajuće kvalitete za pacijenta.

CYP enzimi poznati su već više od pola stoljeća te metaboliziraju većinu lijekova i drugih ksenobiotika. Razlike u genetskoj pozadini između pojedinaca zaslužne su za različite odgovore na isti lijek. Kao što je prethodno navedeno, ljude možemo podijeliti na četiri osnovna fenotipa obzirom na sposobnost metaboliziranja lijekova. Određivanje fenotipa može pomoći u izbjegavanju medikacijske pogreške (ASHP guidelines).

Najnovija saznanja pokazuju da se farmakogenetičkim testiranjem te posljedično korekcijom doze ili odabirom drugoga lijeka utječe na učinkovitost terapije te poboljšava kvaliteta života pacijenta budući da se smanjuje pojavnost nuspojava što u konačnici može poboljšati i adherenciju.

Ovaj rad donosi pregled do sada poznatih činjenica o korelaciji određenoga genotipa te odgovora na terapiju antidepresivima. Nadalje, razmotrene su i smjernice te preporuke o tome kako dozirati određeni antidepresiv obzirom na pacijentov genotip.

3. MATERIJALI I METODE

Za izradu ovoga diplomskog rada korištene su znanstvene publikacije objavljene u posljednjih desetak godina u časopisima zastupljenim u sljedećim bazama:

PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>)

ScienceDirect (<https://www.sciencedirect.com/>)

PharmVar (<https://www.pharmvar.org/>)

PharmGKB (<https://www.pharmgkb.org/>)

Pregled baza znanstvenih radova i podataka učinjen je u razdoblju od 15. 10. 2023. do 15. 1. 2023.

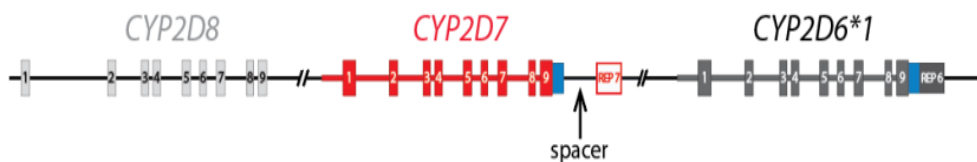
Selekcija publikacija učinjena je prema sljedećim ključnim riječima: „pharmacogenetics“, „CYP2D6“, „CYP2C19“, „antidepressants“, „star alleles“, „metabolizer status“, „polymorphisms“ i „P-gp“.

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. CYP2D6

CYP2D6 metabolizira čak 20 % svih lijekova koji se koriste u kliničkoj praksi. Najznačajniji je za lijekove poput antidepresiva koji će se ovdje razmatrati, za tamoksifen i gefitinib (u onkologiji), za nebivolol, karvedilol i metoprolol (u kardiologiji), za tramadol i kodein (u liječenju boli) (Taylor i sur., 2020). Lijekovi koji su jaki inhibitori CYP2D6, a česti su u kliničkoj praksi, su antidepresivi bupropion, fluoksetin i paroksetin te antiaritmik kinidin (Drugbank). Gen *CYP2D6* izrazito je polimorfan te su identificirani brojni SNP-ovi (engl. *Single Nucleotide Polymorphisms*). Podložan je malim insercijama/delecijama te većim strukturnim promjenama poput multiplikacija, delecija, hibridizacija s nefunkcionalnim genom *CYP2D7*. Sve su te promjene moguće budući da je njegov lokus izrazito kompleksan. Zbog visokoga stupnja polimorfности te velikoga broja lijekova koje metabolizira enzim kojega kodira jako je važno utvrditi genotip gena *CYP2D6* kod osoba koje koriste navedene lijekove (PharmVar).

Genski lokus *CYP2D6* nalazi se na 22. kromosomu i sadrži zapravo 3 gena, *CYP2D6*, *CYP2D7* i *CYP2D8*. Potonja dva su tzv. pseudogeni, segmenti DNA koji strukturno nalikuju funkcionalnome genu, ali su izgubili funkcionalnost i njihovom transkripcijom pa potom translacijom ne nastaje funkcionalni protein. Navedena tri gena sačinjena su od 9 egzona s visokim stupnjem homologije. *CYP2D6* i *CYP2D7* dijele zajednički 0,6 kb dugačku nizvodnu regiju i imaju skoro identične sekvencije nazvane REP6 i REP7. Na 3'-kraju *CYP2D7* ima i „spacer“ regiju dugačku 1,6 kb koja ga razlikuje (PharmVar).

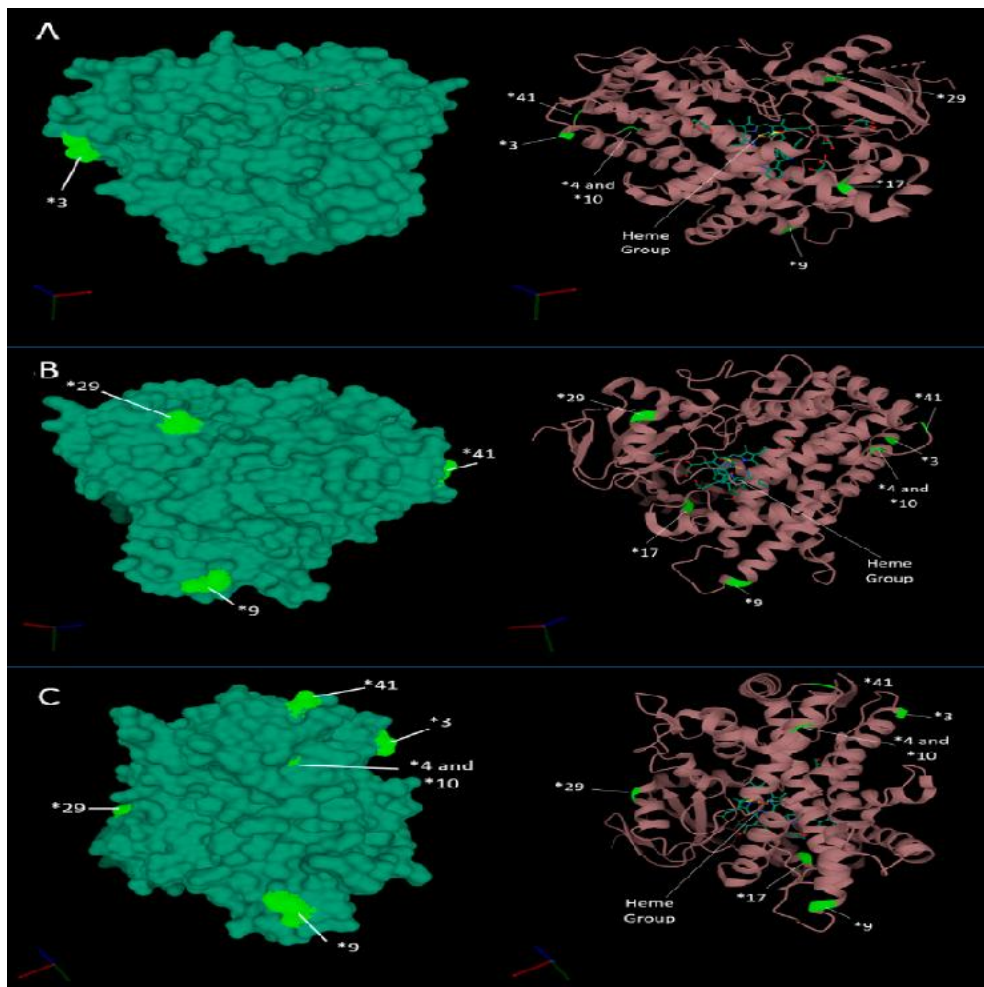


Slika 2. Genski lokus za *CYP2D6* (preuzeto s PharmVar-a)

Trenutno su na PharmVaru definirana 171 različita varijantna alela za *CYP2D6*, nazvana „star alleles“ (aleli označeni zvjezdicom). „Star alleles“ nomenklatura najšire je prihvaćena radi lakše standardizacije kod imenovanja polimorfizama u genima koji kodiraju CYP enzime.

Različiti se aleli nekoga gena označavaju zvjezdicom te brojem koji definira taj alel (npr. *CYP2D6*1*). Ako dođe do multiplikacije alela to se označava na način da se iza broja dopiše „xN“ (npr. *CYP2D6*1x2* što označava da je riječ o duplikaciji tog alela). U većini slučajeva *1 označava referentni alel (divlji tip, potpuno funkcionalan), dok se drugim oznakama (npr. *2, *3, itd.) označavaju varijantni aleli. Nadalje je važno naglasiti kako *1 ne mora nužno biti najčešći alel u populaciji već je najučestaliji u subpopulaciji na kojoj je proučavan (PharmVar).

Većina se točkastih mutacija koje utječu na funkciju CYP2D6 enzima odnosi na aminokiseline koje su na distalnim dijelovima molekule, dalje od aktivnog mjesta, odnosno centralnog hemskog željeza (Taylor i sur., 2020).



Slika 3. 3D strukturni prikaz enzima CYP2D6 iz različitih kutova. Svijetlo zelenom bojom označena su mjesta nekih od važnijih lokacija na kojima dolazi do mutacija. Lijeve slike prikazuju molekulsku površinu enzima dok slike na desnoj strani prikazuju enzim vrpčastim

modelom. Na vrpčastom modelu u sredini je označeno i centralno hemsko željezo u aktivnome mjestu (preuzeto iz Taylor i sur., 2020)

Populacija	Bijelci, Njemačka	Bijelci, SAD	Crnci, SAD	Japan	Kina	Turska
*1 (NM)	35,0 - 36,0	65 - 76	36,0 - 87,0	33 - 42	21,0 - 27,0	37,0
*2 (NM)	15,0 - 32,0	28,0	-	9,2 - 13	8,0 - 26,0	35,0
*3 (PM)	1,0 - 2,0	1,2 - 2,0	0,4 - 0,6	-	-	0,0
*4 (PM)	20,0 - 21,0	18,0 - 29,0	7,3 - 9,1	0,0 - 0,5	-	11,0
*5 (PM)	2,0 - 4,1	2,4 - 2,9	4,9 - 6,9	6,1 - 10,0	2,0 - 5,7	1,5
*6 (PM)	0,9 - 1,3	0,7	-	-	-	0,7
*10B (IM)	1,5 - 2,0	4,0	5,2	39 - 43	48,0 - 54,0	6,1
*36 (10C) (IM)	-	-	-	31	32,0 - 37,0	-
*41 (IM)	17,0	-	15,0	1,9	-	-
*2x2 (UM)	1,0 - 1,4	2,1 - 2,9	2,4	-	0,9 - 2,0	2,0
*14 (PM)	-	-	-	2,2	0	-
*17 (IM)	-	-	26,0	-	-	1,1
*7 (PM)	1,8 - 2,1	-	-	-	-	0,5
*1x2 (UM)	0,5	-	-	-	-	3,6
*9 (IM)	0,3 - 1,8	2,1	0,7	-	-	0,6

Tablica 3. Udio ispitivanih varijanti alela za *CYP2D6* u određenim populacijama. Pojavnost alela iskazana je u postotcima (%). Pojavnost alela iskazana kao raspon postotaka proizlazi iz više studija. U zagradama su napisani fenotipovi koji su izraženi prisustvom određene varijante alela. Crticom (-) su označena polja za koje studije nisu pokazale nikakav vjerodostojan rezultat (Neafsey i sur., 2009).

Iz Tablice 3. razvidno je da je tzv. referentni alel (*1) najučestaliji u SAD-u, nevezano za rasu. U azijskim populacijama on je prisutan u oko trećini slučajeva. *4 alel je najfrekventniji alel koji ukazuje na fenotip PM-a. Alel koji je učestao, a ukazuje na fenotip IM-a jest *41. Za njega je zanimljivo da dolazi do mutacije u nekodirajućoj regiji što onda utječe na alternativno prekrajanje (engl. *alternative splicing*). Homozigoti *41 alela su rijetki pa se u kombinaciji s nekim aktivnim alelom najčešće ispoljava NM fenotip. Fenotip IM-a u azijskim je populacijama najčešće povezan s alelima *10, *10B i *10C. Aleli *10B i *10C najprisutniji su u tim

populacijama što samo po sebi potvrđuje razliku u genetskoj pozadini te ukazuje na važnost utvrđivanja genotipa u različitim populacijama.

Radi lakšega prevođenja genotipa u fenotip, odnosno interpretacije fenotipa na temelju genotipa osmišljen je AS (engl. *activity score*) sustav. Svakome se alelu određuje ocjena te se onda zbraja i dobiva pretpostavljeni fenotip. Funkcionalnom se alelu dodjeljuje 1,0 ocjena, dok u potpunosti nefunkcionalan dobiva ocjenu 0. Alelu smanjene funkcije dodjeljuje se najčešće 0,5 iako to ne mora nužno značiti da taj alel ima 50 % smanjenu aktivnost u odnosu na referentni alel. Za alele kod kojih dolazi do duplikacije množi se ocjena s brojem kopija (npr. *CYP2D6*1x2* će imati ocjenu 2 obzirom da dolazi do duplikacije). Postoje također indikacije za neke alele poput *CYP2D6*10* da bi im trebale biti dodijeljene druge ocjene budući da ocjena od 0,5 ne prikazuje realno stanje. Neki laboratoriji, iako nije usuglašeno na globalnoj razini, koriste za računanje ocjenu od 0,25 (Caudle i sur., 2019).

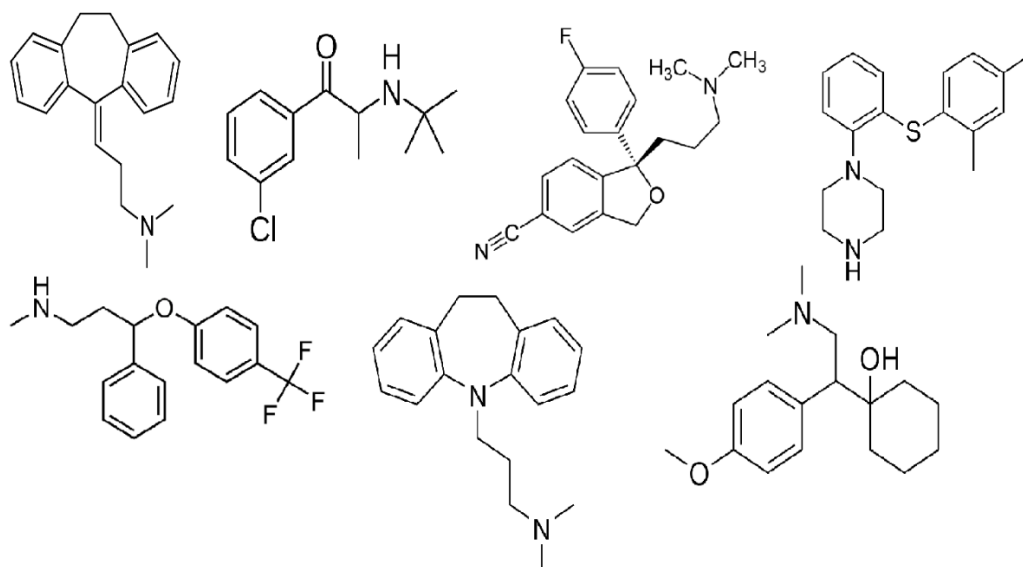
Fenotip	PM	IM	NM	UM
Enzimska aktivnost	Jako smanjena	Smanjena	Normalna	Pojačana
AS rezultat	0	0,25 - 1,0	1,25 - 2,25	>2,25

Tablica 4. Ovisnost fenotipa na bazi AS rezultata te pretpostavljena enzimska aktivnost (Caudle i sur., 2019).

Postoje nesuglasice kod stručnjaka oko postavljenih granica između pretpostavljenih fenotipova. Primjerice prethodno je osoba s AS-om od 1,0 bila klasificirana kao NM, dok je sada klasificirana kao IM. Također osoba s AS-om 2,25 bila bi određena kao UM dok se sada klasificira kao NM. Za sada je jedino alelu *10 pripisana AS vrijednost od 0,25 zbog velikoga broja studija koje su dokazale njegovu reduciranu aktivnost te kako mu radi točnije klasifikacije te translacije genotipa u fenotip odgovara 0,25. Uzimajući to u obzir, osoba s genotipom *CYP2D6*10/*10* ili *CYP2D6*10/bilo* koji inaktivni alel imat će skupni rezultat AS-a od 0,5, odnosno AS-a od 0,25 što se puno bolje podudara sa stvarnom razinom redukcije aktivnosti

enzima. Postoji još alela koji sadrže mutaciju koja definira *10 alel (100C>T; rs1065852) kojima nije u potpunosti utvrđena razina enzimske aktivnosti poput *37, *52, *64, *87, *94, i *95 te se većina znanstvenika slaže da bi im trebalo također pripisati AS vrijednost od 0,25. Za osobe koje prethodno u terapiji imaju lijek koji je jaki inhibitor CYP2D6 postoje indicije da bi bilo od koristi smatrati da im je AS=0 te slijediti smjernice kao da se radi o fenotipu PM (Caudle i sur., 2019).

Neki od antidepresiva na čiji metabolizam utječe CYP2D6 su amitriptilin, (es)citalopram, bupropion, desimipramin, fluoksetin, fluvoksamin, imipramin, paroksetin, venlafaksin te vortiooksetin. Supstrati CYP2D6 najčešće su arilni ili alkilni amini s ioniziranim atomom dušika pri fiziološkom pH (Neafsey i sur., 2009).

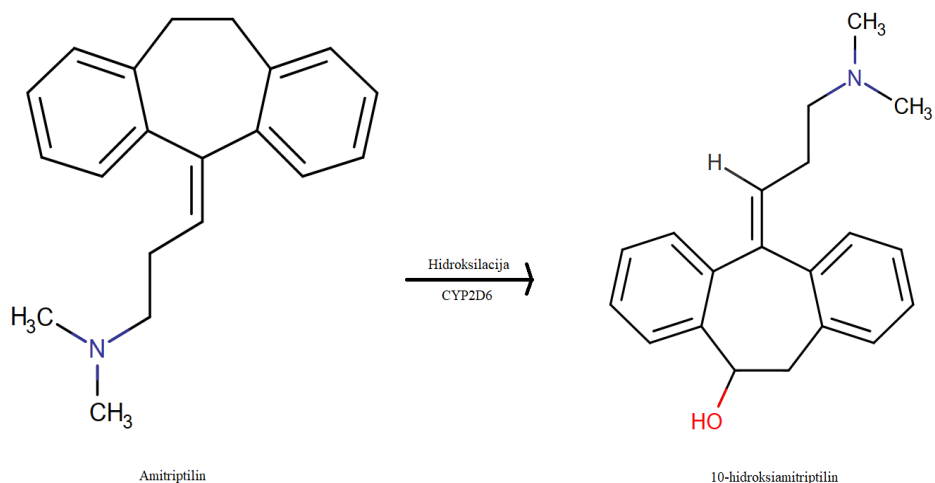


Slika 4. Strukturne formule nekih od antidepresiva na čiji metabolizam utječe CYP2D6. Gornji red s lijeva na desno: amitriptilin, bupropion, escitalopram, vortiooksetin; donji red s lijeva na desno: fluoksetin, imipramin, venlafaksin. (preuzeto s Drugbank-a)

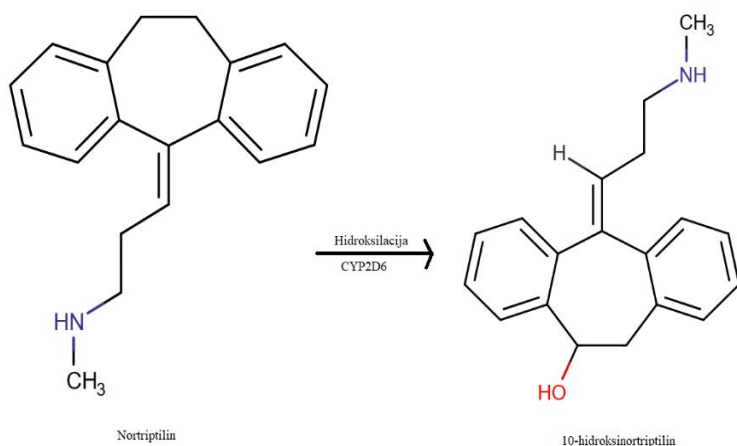
Antidepresiv	CPIC	DPWG	FDA	EMA
Amitriptilin	+	+	+	-
Amoksapin	-	-	+	-
Citalopram	-	-	-	-
Desimipramin	+	-	+	-
Doksepin	+	+	+	-
Duloksetin	-	-	+	+
Escitalopram	-	-	-	-
Fluvoksamin	+	-	+	-
Imipramin	+	+	+	-
Klomipramin	+	+	+	-
Nortriptilin	+	+	+	-
Paroksetin	+	+	-	-
Protriptilin	-	-	+	-
Sertralin	-	-	-	-
Trimipramin	+	-	+	-
Venlafaksin	-	+	+	-
Vortioksetin	-	-	+	+

Tablica 5. Dostupne farmakogenetičke smjernice te upozorenja za antidepresive. (+) označava da postoje smjernice ili preporuke agencija ili društava, a (-) označava da za te lijekove ne postoje smjernice ili preporuke. CPIC - Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, DPWG - Dutch Pharmacogenetics Working Group, FDA - US Food and Drug Administration, EMA -European Medicines Agency (Bousman i sur., 2020)

Triciklički antidepresivi (TCA) inhibiraju ponovnu pohranu serotonina i noradrenalina te se koriste, osim za liječenje depresije, i za opsesivno-kompulzivne poremećaje, neuropatsku bol te profilaksu migrene. Dijele se na tercijarne (amitriptilin, imipramin, itd.) i sekundarne amine (nortriptilin, desimipramin, itd.). Razlika između pojedinih antidepresiva iz ove skupine jest omjer inhibicije ponovne pohrane serotonina te noradrenalina. Klomipramin puno jače inhibira ponovnu pohranu serotonina, dok maprotilin i desimipramin noradrenalina. Nortriptilin također još posjeduje i centralni antikolinergički učinak. Tercijarni se amini uglavnom metaboliziraju putem CYP2C19 u svoje desmetil-oblike, odnosno sekundarne amine koji većim dijelom zadržavaju aktivnost, ali su malo drugačijega farmakodinamičkog profila od ishodne molekule od koje su nastali. CYP2D6 je zaslužan za hidrosilaciju TCA-a u manje aktivne metabolite poput 10-hidroksiamitriptilina i 10-hidroksinortriptilina (Hicks i sur., 2017).



Slika 5. Jedan od važnijih puteva biotransformacije amitriptilina u tijelu. CYP2D6 katalizira hidroksilaciju amitriptilina na C-10. Produkt se naziva 10-hidroksiamitriptilin (preuzeto s Drugbank-a).



Slika 6. Jedan od važnijih puteva biotransformacije nortriptilina u tijelu. CYP2D6 katalizira hidroksilaciju nortriptilina u 10-hidroksinortriptilin (preuzeto s Drugbank-a).

CPIC daje terapijske preporuke koje se odnose na doziranje amitriptilina i nortriptilina s obzirom na CYP2D6 metabolizatorski status osobe. Vrijedi naglasiti kako smjernice mogu vrijediti i za druge vrste TCA-a iako su potrebna dodatna istraživanja za njihovu izravnu primjenjivost.

Klasifikacija svih preporuka za amitriptilin i nortriptilin je snažna, osim za IM-ove za CYP2D6 što govori o dovoljnom broju studija koje su napravljene prije sastavljanja ovih smjernica. U slučaju UM-ova i PM-ova preporučuje se zamijeniti amitriptilin/nortriptilin nekim drugim antidepresivom koji je manjim dijelom metaboliziran putem CYP2D6 radi potencijalne nedjelotvornosti, odnosno veće šanse za pojavom nuspojava. Nuspojave karakteristične za TCA-e su suha usta, zamućenje vida, konstipacija i vrtoglavica te aritmije (NHS). U slučaju kad alternativa nije dostupna iz nekoga se razloga preporučuje ili povećati lagano dozu kod UM-ova ili smanjiti za 50 % standardnu početnu dozu kod PM-ova. U oba slučaja jako je važno promatrati pacijenta nakon promjene doziranja radi eventualnih nuspojava ili prestanka djelovanja lijeka. Kod smanjenog metabolizma u slučaju IM-ova preporučljivo je smanjenje početne standardne doze za 25 %.

Fenotip	Posljedica	Terapijska preporuka	Klasifikacija preporuke za amitriptilin i nortriptilin	Klasifikacija preporuke za ostale TCA-e
CYP2D6 UM	Pojačan metabolizam TCA-a u manje aktivne metabolite što povećava šansu za neuspjehom terapije budući da dolazi do subterapijskih koncentracija.	Izbjegavati TCA-e radi potencijalne neučinkovitosti. Razmotriti uvođenje nekoga antidepresiva koji nije metaboliziran putem CYP2D6. U slučaju da nema drugog izbora, titrirati k višoj dozi te paziti na pojavnost nuspojava.	Snažna	Opcijska
CYP2D6 NM	Normalni metabolizam TCA-a.	Započeti terapiju standardnom početnom dozom.	Snažna	Snažna
CYP2D6 IM	Smanjen metabolizam TCA-a u manje aktivne metabolite što za posljedicu ima povećanu šansu za nuspojave.	Potencijalno smanjiti početnu dozu za 25 % te pratiti bolesnika i u ovisnosti o tome korigirati dozu.	Umjerena	Opcijska
CYP2D6 PM	Izrazito smanjen metabolizam TCA-a u manje aktivne metabolite što značajno povećava rizik od pojave nuspojave.	Izbjegavati TCA-e radi potencijalnih izraženijih nuspojave. Razmotriti uvođenje nekoga antidepresiva koji nije metaboliziran putem CYP2D6. U slučaju da nema drugoga izbora, preporučuje se dati 50 % početne doze, pratiti pacijenta te u ovisnosti o tome korigirati dozu.	Snažna	Opcijska

Tablica 6. Preporuke za doziranje amitriptilina i nortriptilina prema CYP2D6 fenotipu po CPIC-u. Klasifikacija preporuke definirana je na temelju raznih pretkliničkih funkcionalnih i kliničkih podataka te specifičnih smjernica za određene bolesti. Doziranje se potencijalno može primijeniti i na druge TCA-e poput klomipramina, imipramina, desimipramina, doksepina, trimipramina, no nema službenih izdanih smjernica obzirom na manjak podataka.

DPWG nadalje daje preporuke za doziranje amitriptilina i nortriptilina na temelju metabolizatorskog statusa za CYP2D6. Tako se za UM-ove i PM-ove preporuča odabir antidepresiva koji se manjim dijelom ili uopće ne metabolizira putem CYP2D6. U slučaju da odabir alternativnoga antidepresiva nije moguć onda se predlaže povećanje doze na 1,25 puta standardne početne doze kod osobe s UM fenotipom. Valja pripaziti jer povećanje doze može utjecati na povećanje koncentracije aktivnih hidroksi-metabolita koji su kardiotoksični. Za osobe s PM fenotipom kod kojih alternativni lijek nije dostupan predlaže se smanjenje početne doze za 50 % kao i kod CPIC smjernica. Kod ljudi koji su IM-ovi za CYP2D6 predloženo je također da se pronađe lijek koji generalno nije metaboliziran putem CYP2D6 ili u slučaju da to nije moguće onda je potrebno smanjiti standardnu početnu dozu na 60 % (Dean, 2017).

SSRI-i su novija generacija antidepresiva u odnosu na TCA-e te se koriste kao prva linija liječenja kod depresije. Koriste se i za stanja poput anksioznoga poremećaja te opsesivno-kompulzivnoga poremećaja (Hicks i sur., 2017).

Njihova je selektivnost bazirana na principu barem 10 puta veće selektivnosti za inhibicijom ponovne pohrane serotonina nego drugih neurotransmitera poput noradrenalina i dopamina što značajno smanjuje profil nuspojava koje uzrokuju drugi antidepresivi, primjerice TCA-i. Neke od češćih nuspojava su insomnija, migrena (centralni živčani sistem), nuspojave gastrointestinalnoga tipa, porast tjelesne mase te seksualna disfunkcija. Teže nuspojave uključuju prolongaciju QT-intervalala koja vodi do srčanih aritmija. Važno svojstvo SSRI-ova jest inhibicija CYP enzima što može dovesti do lijek-lijek interakcija. Neki od SSRI-ova koji inhibiraju jedan ili više CYP enzima su fluoksetin, paroksetin te fluvoksamin. Prva dva su značajni inhibitori CYP2D6 enzima, dok fluvoksamin inhibira CYP1A2 te CYP2C19 (Lochmann i Richardson, 2018).

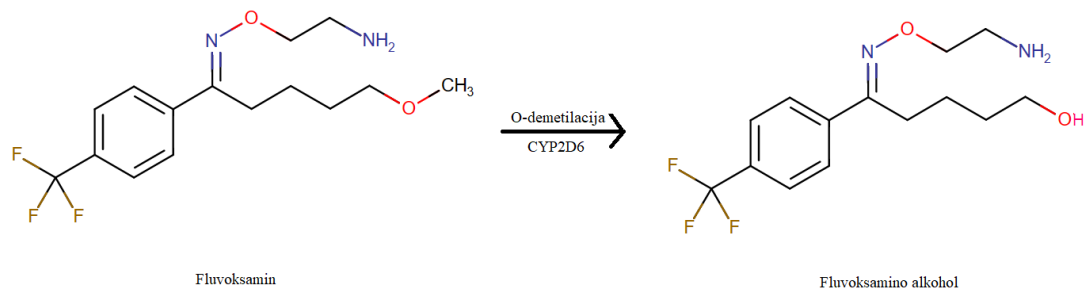
Dva SSRI-ja za koje CPIC daje terapijske preporuke za doziranje po metabolizatorskom statusu za CYP2D6 su paroksetin i fluvoksamin.

Fenotip	Posljedica	Terapijska preporuka	Klasifikacija preporuke
CYP2D6 UM	Ubrzan metabolizam paroksetina prema manje aktivnim metabolitima. Snižene koncentracije povećavaju šansu neuspješne farmakoterapije.	Preporučuje se odabir alternativnoga antidepresiva koji se uglavnom ne metabolizira putem CYP2D6.	Snažna
CYP2D6 NM	Normalan metabolizam paroksetina.	Započeti terapiju preporučenom inicijalnom dozom.	Snažna
CYP2D6 IM	Usporen metabolizam paroksetina. Povišene koncentracije paroksetina mogu povećati šansu za nuspojave.	Započeti terapiju preporučenom inicijalnom dozom.	Umjerena
CYP2D6 PM	Izrazito usporen metabolizam paroksetina. Jako povišene koncentracije paroksetina značajno povećavaju šansu za nuspojave.	Preporučuje se odabir alternativnoga antidepresiva koji se uglavnom ne metabolizira putem CYP2D6 ili ako nema drugoga izbora osim paroksetina započeti terapiju sniženjem preporučene inicijalne doze za 50 % te titrirati do odgovarajućega odgovora na terapiju.	Opcijska

Tablica 7. Preporuke za doziranje paroksetina prema CYP2D6 fenotipu po CPIC-u. Klasifikacija preporuke definirana je na temelju raznih pretkliničkih funkcionalnih i kliničkih podataka te specifičnih smjernica za određene bolesti.

Postoje snažne indicije da je za povoljan terapijski ishod nužno izbaciti paroksetin iz terapije te uvesti neki antidepresiv koji se uglavnom ne metabolizira putem CYP2D6. Za CYP2D6 IM-ove preporuča se započeti terapiju standardnom početnom dozom te dodatno obratiti pozornost na moguće nuspojave. Iako je klasifikacija preporuke za CYP2D6 PM-ove opcijska smatra se i dalje korisno u tom slučaju ili odabrati alternativni antidepresiv koji nije metaboliziran putem

CYP2D6 ili započeti terapiju dozom smanjenom za 50 % od preporučene standardne početne doze i titrirati do povoljnoga odgovora na terapiju.



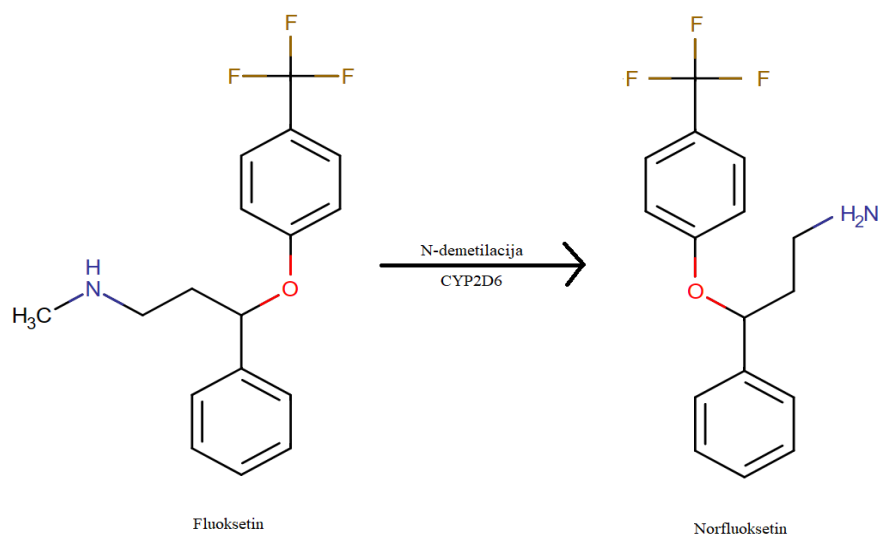
Slika 7. Biotransformacija fluvoksamina u tijelu. CYP2D6 pretvara fluvoksamin u fluvoksamino alkohol O-dealkilacijom.

Fluvoksamin, jaki inhibitor CYP2C19 enzima, metabolizira se u manje aktivne metabolite velikim dijelom putem CYP2D6. CPIC daje službene smjernice za doziranje fluvoksamina u odnosu na fenotip CYP2D6 enzima. Za IM-ove se preporuča, kao i kod paroksetina, započeti terapiju preporučenom inicijalnom dozom. Kod osoba s PM fenotipom metabolizam fluvoksamina je prilično usporen te povišene koncentracije u krvi mogu dovesti do neželjenih učinaka. Stoga vrijedi razmotriti smanjenje preporučene početne doze za 25 – 50 % ili izabrati lijek koji se uglavnom ne metabolizira putem CYP2D6.

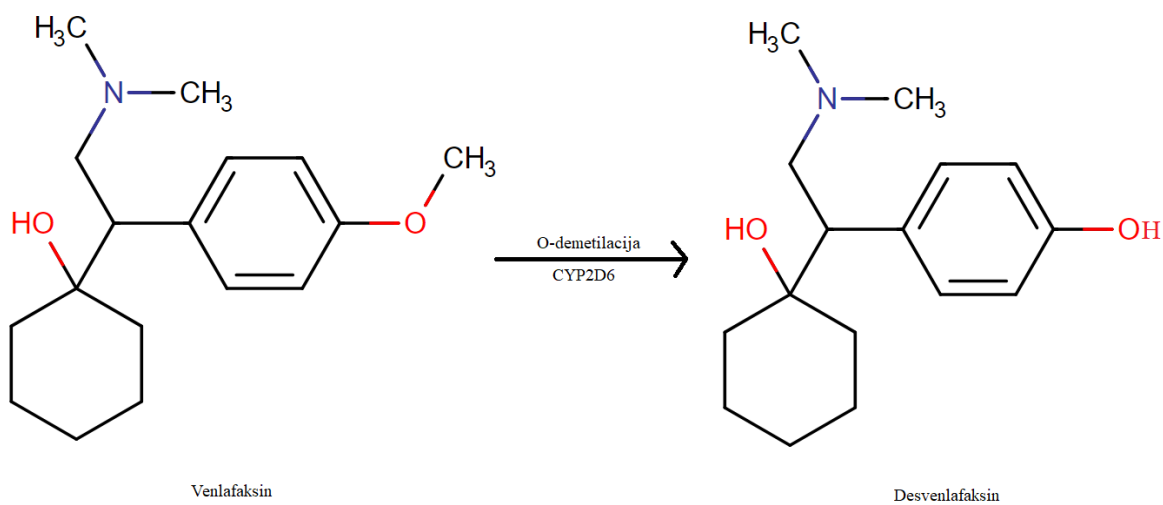
Fenotip	Posljedica	Terapijska preporuka	Klasifikacija preporuke
CYP2D6 UM	-	-	-
CYP2D6 NM	Normalan metabolizam fluvoksamina.	Započeti terapiju preporučenom inicijalnom dozom.	Snažna
CYP2D6 IM	Usporen metabolizam fluvoksamina. Povišene koncentracije mogu povećati šansu za nuspojave.	Započeti terapiju preporučenom inicijalnom dozom.	Umjerena
CYP2D6 PM	Izrazito usporen metabolizam fluvoksamina. Povišene koncentracije mogu značajno povećati šansu za nuspojave.	Razmotriti smanjenje inicijalne preporučene doze za 25 – 50 % te titrirati do odgovarajućega odgovora ili izabrati alternativni antidepresiv koji se uglavnom ne metabolizira putem CYP2D6.	Opcijska

Tablica 8. Preporuke za doziranje fluvoksamina prema CYP2D6 fenotipu po CPIC-u. Klasifikacija preporuke definirana je na temelju raznih prekliničkih funkcionalnih i kliničkih podataka te specifičnih smjernica za određene bolesti. Radi manjka dokaza nisu dostupne preporuke za doziranje fluvoksamina kod osoba s UM fenotipom.

Fluoksetin, jedan od potentnijih SSRI-jeva, N-demetilira se putem CYP2D6 enzima te nastaje aktivni metabolit norfluoksetin. Norfluoksetin, kao i fluoksetin, kompetitivni su reverzibilni inhibitori CYP2D6 što je važno za izbjegavanje potencijalnih interakcija lijek-lijek (Deodhar i sur., 2021).



Slika 8. Biotransformacija fluoksetina u tijelu. CYP2D6 pretvara fluoksetin u norfluoksetin N-demetilacijom.



Slika 9. Biotransformacija venlafaksina u tijelu. U reakciji većinom sudjeluje CYP2D6 (uz CYP2C19) te pretvara venlafaksin u desvenlafaksin O-demetilacijom.

Venlafaksin (VEN) je inhibitor ponovne pohrane serotonina i noradrenalina te u visokim dozama čak i inhibira ponovnu pohranu dopamina u malim količinama. Prvi korak razgradnje je O-demetilacija pri čemu nastaje aktivni metabolit, O-desmetilvenlafaksin (ODV) enzimom CYP2D6, te manjim dijelom CYP2C19 (Sangkuhl i sur., 2014). Jedna je studija pokazala da pacijenti s omjerom (VEN/ODV<0,3), koji su potvrđeno PM-ovi imaju puno veću šansu da dožive nuspojave (najčešće gastrointestinalnoga tipa) te sniženu koncentraciju natrija u odnosu na NM-ove i UM-ove. Također je potvrđeno da s višom razinom enzimске aktivnosti CYP2D6 raste koncentracija ODV u serumu, odnosno da raste omjer ODV/VEN. DPWG daje preporuku od 150 % maksimalne dnevne doze za osobe koje su CYP2D6 UM-ovi. Pretpostavlja se da je metabolizam VEN-a genetski uvjetovan u opsegu 42 – 50 % (Suwala i sru., 2019).

CPIC nema preporuke za doziranje fluoksetina i VEN-a na temelju CYP2D6 metabolizatorskog statusa.

4.2. CYP2C19

CYP2C19 je drugi najznačajniji enzim za farmakogenetiku antidepresiva. On metabolizira velik broj lijekova koji se koriste u kliničkoj praksi poput benzodiazepina, mefenitoina, inhibitora protonske pumpe, klopidogrela te antidepresiva. Također sudjeluje u metabolizmu endogeno nastalog melatonina i progesterona (Botton i sur., 2021). Klinički značajni lijekovi koji su inhibitori CYP2C19 jesu flukonazol, fluvoksamin i fluoksetin, dok je rifampicin jaki induktor (Drugbank).

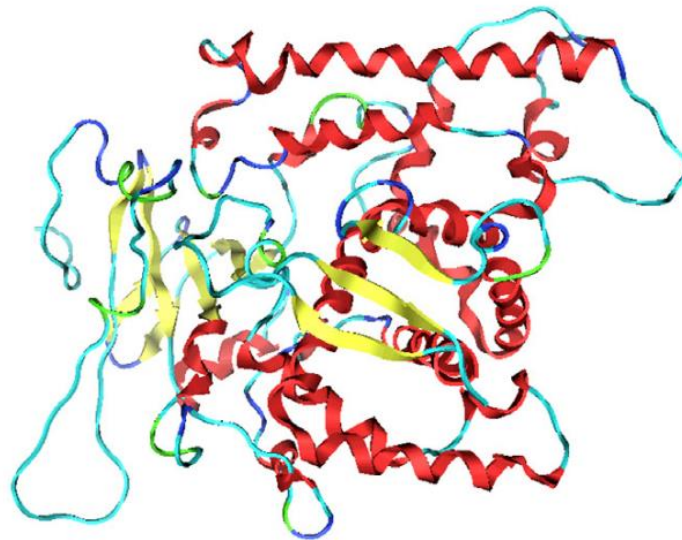
Geniski se lokus za *CYP2C* prostire na 386 kb na 10. kromosomu te sadrži 4 gena: *CYP2C8*, *CYP2C9*, *CYP2C18* i *CYP2C19*. Svaki od ova četiri gena sastoji se od 9 egzona, a geni su međusobno vrlo homologni (PharmVar).



Slika 10. Geniski lokus za *CYP2C19* (preuzeto sa PharmVar-a)

Do većine varijacija dolazi zbog mutacije u kodirajućoj regiji. Najveća je ekspresija enzima CYP2C19 u jetri i manje u crijevima. Do sad je poznato 36 različitih varijanta alela gena

CYP2C19 na PharmVaru. Za razliku od *CYP2D6* i predviđanja fenotipa putem AS-a, *CYP2C19* nema standardizirano brojčano predviđanje već se samo svakom alelu dodjeljuje opisna funkcija (neaktivan, smanjenje aktivnosti, normalne aktivnosti te pojačane aktivnosti). Tako će primjerice osoba s dva neaktivna alela biti okarakterizirana kao PM, a sa samo jednim neaktivnim alelom kao IM. Shodno tome osobe čiji genotip sačinjavaju dva alela normalne aktivnosti bit će okarakterizirane kao NM. Budući da je *CYP2C19*17* alel pojačane aktivnosti bilo bi logično da će u kombinaciji s neaktivnim alelom rezultirati fenotipom normalne aktivnosti, no trenutna istraživanja pokazuju da to i nije baš tako te se trenutno osoba s takvim genotipom smatra IM-om (PharmVar).

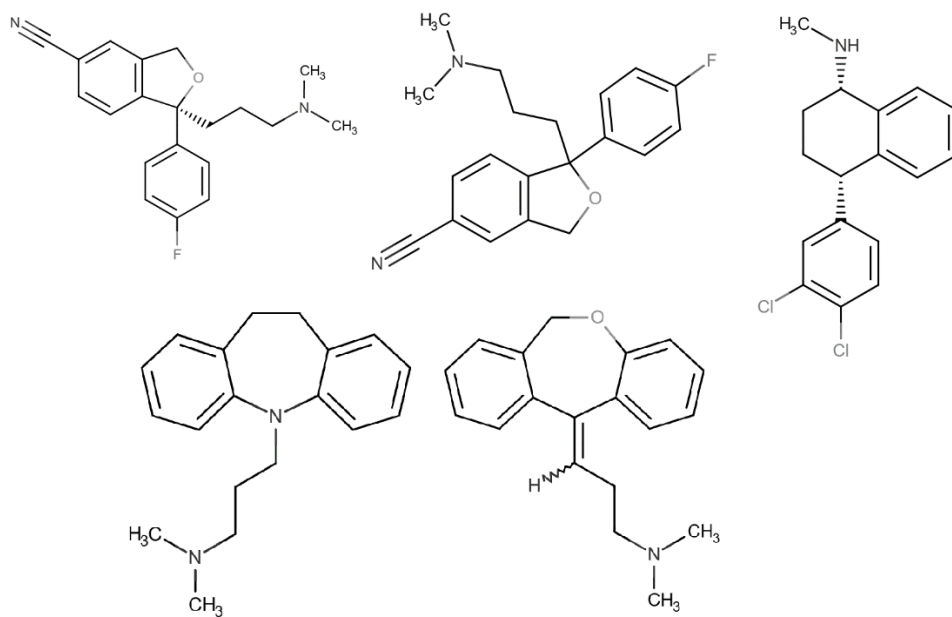


Slika 11. Struktura enzima *CYP2C19* prikazana vrpčastim modelom (preuzeto iz Wang i sur., 2007)

CYP2C19	Funkcija alela	Udio u populaciji u postotku			
		afroamerička	istočnoazijska	europska	latino
*1	Normalna	54,7	59,6	62,5	71,7
*2	Neaktivan	18,1	28,4	14,8	10,4
*3	Neaktivan	0,3	7,2	0,2	-
*4	Neaktivan	-	-	0,2	-
*5	Neaktivan	-	0,3	-	-
*6	Neaktivan	-	-	-	-
*7	Neaktivan	-	-	-	-
*8	Neaktivan	0,1	-	0,3	0,1
*9	Smanjena	1,4	-	-	-
*10	Smanjena	0,3	-	-	0,1
*11	Normalna	-	-	-	-
*13	Normalna	1,2	-	0,2	0,4
*15	Normalna	1,4	0,1	0,2	0,4
*16	Smanjena	-	-	-	-
*17	Pojačana	20,7	2,1	21,5	16,7
*18	Normalna	-	2,0	-	-

Tablica 9. Funkcija najčešće prisutnih alela u odabranim populacijama. Aleli se po funkciji klasificiraju kao neaktivni (bez funkcije), smanjene aktivnosti, normalne aktivnosti te pojačane aktivnosti. Podatci u tablici predstavljaju pojavnost alela (%), a – znači da nisu poznate frekvencije alela ili da je njihova pojavnost manja od 0,1 % (PharmVar).

Neki od antidepresiva na čiji metabolizam utječe CYP2C19 jesu citalopram, escitalopram, imipramin, sertralin te doksepin.



Slika 12. Strukturne formule nekih od antidepresiva na čiji metabolizam utječe CYP2C19. Gornji red s lijeva na desno: escitalopram, citalopram, sertralin; donji red s lijeva na desno: imipramin i doksepin (preuzeto s Drugbank-a).

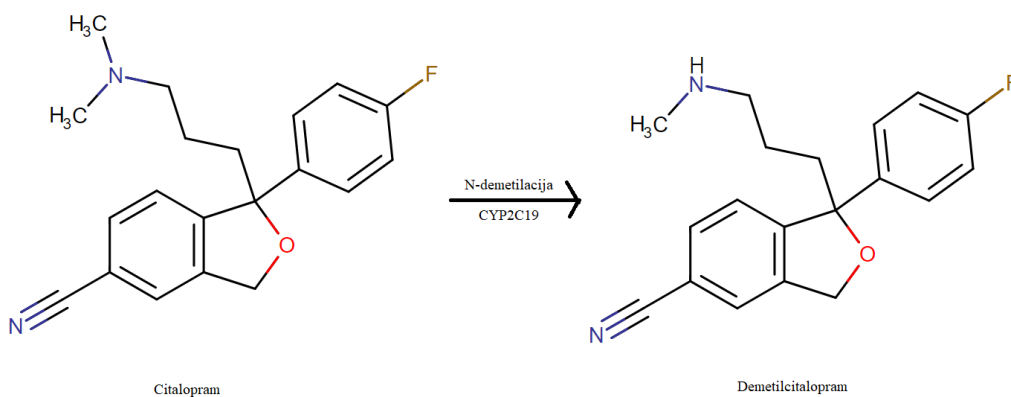
Fenotip	Posljedica	Terapijska preporuka	Klasifikacija preporuke za amitriptilin	Klasifikacija preporuke za ostale TCA*
CYP2C19 UM	Ubrzan metabolizam tercijarnih amina. Ubrzana pretvorba tercijarnih u sekundarne amine može utjecati na uspješnost ili pojavu nuspojava.	Izbjegavati tercijarne amine radi suboptimalnoga odgovora na terapiju. Razmotriti uvođenje nekoga antidepresiva koji se uglavnom ne metabolizira putem CYP2C19 poput sekundarnih amina (nortriptilin i desimipramin). Ako je tercijarni amin nužan onda pomno pratiti pacijenta.	Opcijska	Opcijska
CYP2C19 NM	Normalan metabolizam tercijarnih amina.	Započeti terapiju preporučenom inicijalnom dozom.	Snažna	Snažna
CYP2C19 IM	Usporen metabolizam tercijarnih amina.	Započeti terapiju preporučenom inicijalnom dozom.	Snažna	Opcijska
CYP2C19 PM	Značajno usporen metabolizam tercijarnih amina. Pretvorba tercijarnih u sekundarne amine može utjecati na uspješnost ili pojavu nuspojava.	Izbjegavati tercijarne amine zbog suboptimalnoga odgovora na terapiju. Razmotriti uvođenje nekoga antidepresiva koji se značajnije ne metabolizira putem CYP2C19 poput sekundarnih amina (nortriptilin i desimipramin). Ako je tercijarni amin nužan onda uzeti u obzir 50 % smanjenje početne doze te pomno pratiti pacijenta.	Umjerena	Opcijska

Tablica 10. Preporuke za doziranje TCA-a prema CYP2C19 fenotipu po CPIC-u. Klasifikacija preporuke definirana je na temelju raznih pretkliničkih funkcionalnih i kliničkih podataka te specifičnih smjernica za određene bolesti. *- odnosi se na TCA-e

Fenotip	CYP2D6 UM	CYP2D6 NM	CYP2D6 IM	CYP2D6 PM
CYP2C19 UM	Izbjegavati primjenu amitriptilina. Klasifikacija preporuke: opcijnska	Razmotriti primjenu antidepresiva koji se ne metabolizira putem CYP2C19. Klasifikacija preporuke: opcijnska	Razmotriti primjenu antidepresiva koji se ne metabolizira putem CYP2C19. Klasifikacija preporuke: opcijnska	Izbjegavati primjenu amitriptilina. Klasifikacija preporuke: opcijnska
CYP2C19 NM	Izbjegavati primjenu amitriptilina. Ako je primjena nužna potencijalno titrirati k višoj dozi. Klasifikacija preporuke: snažna	Započeti terapiju standardnom početnom dozom. Klasifikacija preporuke: snažna	Razmotriti smanjenje za 25 % početne standardne doze. Klasifikacija preporuke: umjerena	Izbjegavati primjenu amitriptilina. Ako je nužna primjena onda razmotriti smanjenje za 50 % početne standardne doze. Klasifikacija preporuke: snažna
CYP2C19 IM	Izbjegavati primjenu amitriptilina. Klasifikacija preporuke: opcijnska	Započeti terapiju standardnom početnom dozom. Klasifikacija preporuke: snažna	Razmotriti smanjenje od 25 % početne standardne doze. Klasifikacija preporuke: opcijnska	Izbjegavati primjenu amitriptilina. Ako je nužna primjena onda razmotriti smanjenje od 50 % početne standardne doze. Klasifikacija preporuke: opcijnska
CYP2C19 PM	Izbjegavati primjenu amitriptilina. Klasifikacija preporuke: opcijnska	Izbjegavati primjenu amitriptilina. Ako je nužna primjena onda razmotriti smanjenje od 50 % početne standardne doze. Klasifikacija preporuke: Umjerena	Izbjegavati primjenu amitriptilina. Klasifikacija preporuke: opcijnska	Izbjegavati primjenu amitriptilina. Klasifikacija preporuke: opcijnska

Tablica 11. Preporuke za doziranje amitriptilina po CYP2D6 i CYP2C19 fenotipu. Smjernice se odnose na liječenje depresije, a ne za druge indikacije. Također, smjernice su potencijalno primjenjive i na druge tercijarne TCA-e poput klomipramina, doksepina, imipramina, trimipramina (klasifikacija ove preporuke: opcijnska).

Citalopram koji je po mehanizmu djelovanja SSRI, izrazito je lipofilna molekula koja lagano prolazi krvno-moždanu barijeru. Njegov S-enantiomer, escitalopram, otprilike 150 puta je potentniji od R-enantiomera i također se koristi kao antidepresiv. Za njega se smatra da je najpotentniji SSRI budući da najselektivnije djeluje na serotoninški transporter od svih ostalih (Drugbank).



Slika 13. Biotransformacija citaloprama u tijelu. CYP2C19 pretvara citalopram u demethylcitalopram N-demetilacijom. Nastali je produkt puno manje aktivan u odnosu na ishodnu molekulu te ne utječe na klinički ishod (preuzeto s Drugbank-a).

Fenotip	Posljedica	Terapijska preporuka	Klasifikacija preporuke
CYP2C19 UM	Ubrzan metabolizam. Snižene plazmatske koncentracije povećavaju šanse za neuspjehom farmakoterapije.	Razmotriti alternativni antidepresiv koji se uglavnom ne metabolizira putem CYP2C19.	Umjerena
CYP2C19 NM	Normalan metabolizam.	Započeti terapiju standardnom početnom dozom.	Snažna
CYP2C19 IM	Usporen metabolizam.	Započeti terapiju standardnom početnom dozom.	Snažna
CYP2C19 PM	Značajno usporen metabolizam. Povišene plazmatske koncentracije povećavaju šansu za nastanak nuspojava.	Razmotriti smanjenje preporučene inicijalne doze za 50 % te titrirati onda do odgovarajućeg odgovora ili izabrati antidepresiv koji se uglavnom ne metabolizira putem CYP2C19.	Umjerena

Tablica 12. Preporuke za doziranje escitaloprama i citaloprama prema CYP2C19 fenotipu po CPIC-u. Klasifikacija preporuke definirana je na temelju raznih pretkliničkih funkcionalnih i kliničkih podataka te specifičnih smjernica za određene bolesti.

Kod PM-ova za CYP2C19 kojima su prepisani citalopram ili escitalopram zabilježeni su češći slučajevi prolongacije QT-intervalu (Funk i sur., 2013). Jedna je studija pokazala da pacijenti na citalopramu koji su PM-ovi ili IM-ovi za CYP2D19 dobivaju za 1,7 % više na tjelesnoj masi nakon 6 mjeseci terapije od ostalih fenotipova. Pretpostavlja se da do povećanja tjelesne mase dolazi zbog toga što povišene koncentracije serotonina mijenjaju regulaciju navika hranjenja, utrošak energije te smanjuju termogenezu smeđega adipoznog tkiva (Ricardo-Silgado i sur., 2022).

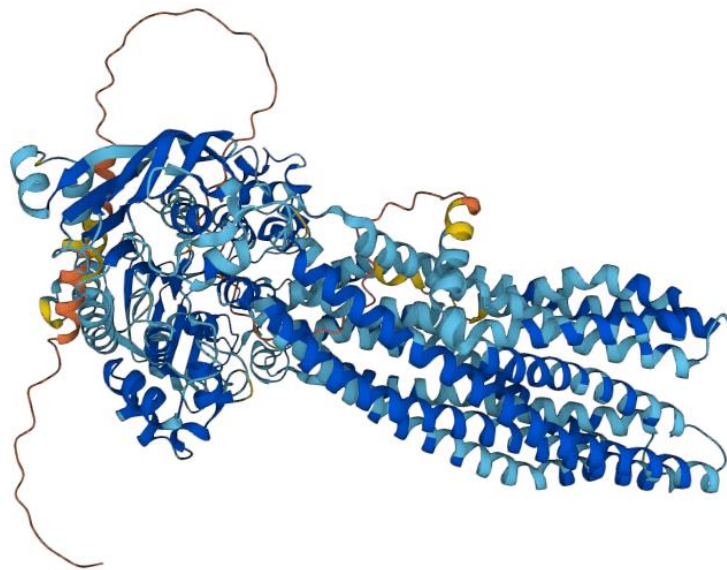
Fenotip	Posljedica	Terapijska preporuka	Klasifikacija preporuke
CYP2C19 UM	Ubrzan metabolizam.	Započeti terapiju standardnom početnom dozom te ako pacijent nema zadovoljavajući odgovor, razmotriti alternativni antidepresiv koji se uglavnom ne metabolizira putem CYP2C19.	Opcijska
CYP2C19 NM	Normalan metabolizam.	Započeti terapiju standardnom početnom dozom.	Snažna
CYP2C19 IM	Usporen metabolizam.	Započeti terapiju standardnom početnom dozom.	Snažna
CYP2C19 PM	Značajno usporen metabolizam. Povišene plazmatske koncentracije povećavaju šansu za nastanak nuspojava.	Razmotriti smanjenje preporučene inicijalne doze za 50 % te titrirati onda do odgovarajućeg odgovora ili izabrati antidepresiv koji se uglavnom ne metabolizira putem CYP2C19.	Umjerena

Tablica 13. Preporuke za doziranje sertralina prema CYP2C19 fenotipu po CPIC-u. Klasifikacija preporuke definirana je na temelju raznih pretkliničkih funkcionalnih i kliničkih podataka te specifičnih smjernica za određene bolesti.

4.3. Ostali

Među enzime/transportere koji također utječu na sudbinu antidepresiva u tijelu su P-glikoprotein (P-gp) i 5-hidroksitriptofanski transporter (5-HTT).

P-gp (ili MDR1, engl. *Multidrug-resistance*) spada u superporodicu ABC (engl. *ATP-binding cassette*) transmembranskih proteina podijeljenih u 7 porodica označenih od A do G. P-gp nastaje kao rezultat transkripcije gena *ABCB1* (drugi naziv mu je *MDR1*) koji se nalazi na 7. kromosomu. Gen *ABCB1/MDR1* najviše je proučavan te stoga najbolje opisan u literaturi (Zhou, 2008).



Slika 14. 3D strukturni prikaz molekule P-gp-a prikazan vrpčastim modelom (preuzeto s UniProt-a)

P-gp se nalazi na apikalnoj membrani mnogih sekretornih stanica bubrega, jetre, crijeva, nadbubrežne žlijezde, krvno-moždane barijere te služi kao pumpa koja izbacuje toksine i lijekove u krvotok (Zhou, 2008). Iako su supstrati heterogeni i mogu varirati između malih organskih kationa do antibiotika, aminokiselina i polisaharida, oni su generalno hidrofobne amfipatske molekule (O'Brien i sur., 2016). Prema teoriji nedjelovanja antidepresiva zbog krvno-moždane barijere smatra se da nije moguće postići željene koncentracije antidepresiva u mozgu primjenom uobičajenih doza zbog nemogućnosti prolaska kroz krvno-moždanu barijeru (Bruckl i sur., 2016). Antidepresivi za koje je potvrđeno da jesu ili nisu supstrati P-gp-a navedeni su u Tablici 14.

P-Glikoprotein	Antidepresivi supstrati	Antidepresivi koji nisu supstrati
	citalopram, escitalopram, fluvoksamin, nortriptilin, paroksetin, venlafaksin	norfluoksetin, sertralin, mirtazapin

Tablica 14. Popis supstrata i nesupstrata P-gp-a (Bruckl i sur., 2016)

Lijekovi koji se često koriste u kliničkoj praksi, a mogu biti jaki induktori P-gp-a jesu karbamazepin (antiepileptik), fosfenitoin (antiepileptik), fenitoin (antiepileptik), rifampicin (antibiotik). Lijekovi koji značajno inhibiraju funkciju P-gp-a su klaritromicin (antibiotik), eritromicin (antibiotik), ritonavir (antivirotik), verapamil (antihipertenziv), ketokonazol (antifungalni lijek) (Drugbank).

Do sada je identificirano preko 50 funkcionalnih SNP-ova u genu *ABCB1*. Najčešće proučavan SNP u genu *ABCB1* jest rs1045642, poznatiji kao C3435T polimorfizam. U dvije je studije pokazano da su nositelji T alela lakše postizali remisiju venlafaksinom, odnosno escitalopramom (Bruckl i sur., 2016). Singh i sur. (2012) su pokazali kako pacijenti s TT genotipom postižu remisiju kod nižih doza escitaloprama u odnosu na nositelje CT ili CC genotipa. Za agomelatin, agonist MT1 i MT2 melatoninskih receptora te antagonist 5-HT_{2C}, je pokazano da G26677T/A (rs2032582) polimorfizam i sukladno tome nositelji AA i AT genotipa imaju veći T_{max}, što sugerira pojačanu aktivnost P-gp-a jer su snižene koncentracije i produljeno vrijeme za postizanje C_{max} (Saiz-Rodriguez i sur., 2019). Neke od predloženih strategija pristupa pacijentima za koje se smatra da imaju povišenu aktivnost P-gp-a te posljedično slabiju permeabilnost krvno-moždane barijere za antidepresive su:

1. povećanje doze supstrata P-gp-a (Breitenstein i sur., 2016),
2. promjena vrste antidepresiva koji nije supstrat P-gp-a (Bruckl i sur., 2016),
3. kombinacija antidepresiva koji je supstrat P-gp-a s inhibitorom P-gp-a (Bruckl i sur., 2016).

SNP-ovi rs2032583 te rs2235015 na genu *ABCB1* pružaju mogućnost predviđanja kliničkoga ishoda kod terapije antidepresivima koji su supstrati P-gp-a (Bruckl i sur., 2016). Važno je za naglasiti da ne postoje nikakve službene smjernice za doziranje bilo kojega lijeka prema genotipu *ABCB1*, no postoje indicije da bi se to moglo dogoditi u skorijoj budućnosti.

Drugi važan transporter za metabolizam serotonina te potencijalno važan za ishod liječenja antidepresivima je 5-HTT. On je zadužen za ponovnu pohranu serotonina (5-HT, 5-hidroksitriptofan) u presinaptički neuron iz sinaptičke pukotine što ga čini glavnom metom te glavnim mehanizmom djelovanja SSRI-eva koji ga inhibiraju. U nekim se radovima navodi i pod nazivom SERT.

Gen *5-HTT* nalazi se na genskom lokusu *SLC6A4* (engl. *Solute Carrier 6A4*) na 17. kromosomu te se proteže na 31 kbp. Najviše proučavani polimorfizam na ovom genu nazvan je 5-HTTLPR; dva su alela zbog insercije/delecije nazvani kratkim (S, engl. *short*) i dugačkim (L, engl. *long*). Polimorfizam u genu *SLC6A4* dovodi do promjena u koncentraciji serotonina (Karlović i Serretti, 2013). Osobe s L/L genotipom imaju veću ponovnu pohranu serotonina od osoba s L/S ili S/S genotipom, što ukazuje na to da prisustvo S alela smanjuje ponovnu pohranu serotonina (Zhang i sur., 2020). Incidencija L/L i S/S poprilično varira među različitim populacijama; tako na primjer L/L genotip je prisutan u 29 – 43 % bijelaca, a samo 1 – 13 % azijske populacije. S/S genotip se pojavljuje u 21,6 - 28,3 % bijelaca, a čak u 55,6 – 60 % azijske populacije (Karlović i Serretti, 2013).

Nekoliko je studija pokazalo povezanost između uspješnosti farmakoterapije SSRI-evima i 5-HTTLPR polimorfizma. Tako je pokazano da bijelci nositelji L-alela imaju bolji farmakoterapijski odgovor, dok je kod azijske populacije suprotan slučaj, nositelji S-alela pokazuju bolji odgovor. Važno je naglasiti kako i puno drugih faktora utječe na odnos između L ili S alela te farmakoterapijskoga odgovora poput spola, dobi, tipa depresije, itd. (Karlović i Serretti, 2013). Osim s odgovorom na SSRI-eve 5-HTTLPR se u literaturi povezuje i s incidencijom različitih obrazaca ponašanja, psihijatrijskih i drugih vrsta oboljenja.

4.4. Farmakogenetika u Hrvatskoj i svijetu

Farmakogenetika nije još sasvim implementirana u kliničkoj praksi u RH. U niže navedenoj tablici prikazani su udjeli određenih genotipova u Republici Hrvatskoj,

Gen	Genotip	Udio u populaciji, %	Pretpostavljeni fenotip
<i>CYP2C19</i>	*1/*1	36,03	NM
	*1/*2	19,56	IM
	*2/*2	2,40	PM
	*1/*17	31,34	UM
	*17/*17	5,39	UM
	*2/*17	5,29	IM
<i>CYP2D6</i>	*1/*1	56,29	NM
	*1/*3	3,79	IM
	*1/*4	26,54	IM
	*4/*4	3,79	PM
	*3/*4	1,00	PM
	*1/*6	1,80	IM
	*6/*6	0,20	PM
	*3/*6	0,20	PM
	*4/*6	0,20	PM
	*1/*5	1,80	IM
	*1xN	3,19	UM
	*1/*4xN	1,00	-
	*4/*4xN	0,20	PM

Tablica 15. Udio odabranih genotipova u Republici Hrvatskoj. Genotip *1/*4xN nema jasno utvrđen metabolizatorski status stoga je označen crticom (-) (Ganoci i sur., 2017)

Zastupljenost genotipa u Republici Hrvatskoj poklapa se s ostatkom europske populacije. Više od jedne trećine stanovnika RH je UM za CYP2C19 što bi podrazumijevalo da se svakako mora uzeti u obzir metabolizatorski status prije prepisivanja antidepresiva koji se metabolizira putem CYP2C19 (escitalopram, citalopram, sertralin, itd.). Četvrtina ljudi je IM za CYP2C19 što također potencijalno može uzrokovati probleme za postizanje idealnoga farmakoterapijskog učinka. Svaka dvadeseta osoba je PM za CYP2D6 što potencijalno može biti opasno zbog lakše pojave nuspojava te to valja uzeti u obzir prilikom prepisivanja antidepresiva koji je značajnije metaboliziran putem CYP2D6 (fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, itd.).

KBC Zagreb, najveća bolnička ustanova u Hrvatskoj ima Odjel za farmakogenomiku i individualizaciju terapije koji se bavi otkrivanjem polimorfizama gena važnih za metabolizam klinički značajnih lijekova (www.kbc-zagreb.hr). Polimorfizmi koji se identificiraju su:

- *CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2D6, DPYD* (metabolički enzimi faze I)
- *TPMT, NAT2, UGT1, UGT2* (metabolički enzimi faze II)
- *ABCB1, ABCC2, ABCG2, SLCO1B1, SERT, DAT* (transportni proteini)
- *VKORC1, 5-HTR, DRD2, AGTR1* (ciljna mjesta djelovanja lijeka)

Različite privatne klinike nude usluge farmakogenetičkoga testiranja za *CYP2D6* i *CYP2C19* između mnogih drugih važnih gena koji u ovom diplomskom radu nisu razmatrani obzirom da nisu toliko značajni za metabolizam antidepresiva. Jedno od takvih komercijalno dostupnih testiranja je RightMed®, razvijeno u suradnji s poznatom američkom bolnicom Mayo Clinic, koje je moguće napraviti i kod nas.

5. ZAKLJUČCI

Nakon detaljnoga proučavanja farmakogenetike antidepresiva može se zaključiti sljedeće:

- depresija je čest mentalni poremećaj koji pogađa 3,8 % populacije te otprilike 5 % odrasle populacije;
- antidepresivi su skupina lijekova koja se koristi za liječenje kliničke depresije, generalnoga anksioznog poremećaja, opsesivno-kompulzivnog poremećaja, posttraumatskog stresnog poremećaja (PTSP), neuropatske boli i boli vezane uz fibromialgiju;
- najčešće prepisivana skupina antidepresiva jesu inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) među koje se ubrajaju sertralin, escitalopram, citalopram, itd.;
- velik se broj antidepresiva metabolizira putem enzima iz porodice CYP-a, posebice CYP2D6 i CYP2C19;
- neki su CYP enzimi izrazito podložni genetskim polimorfizmima, tako i CYP2D6 i CYP2C19, što može značajno utjecati na sudbinu lijeka u organizmu;
- farmakogenetika je znanost koja se bavi određivanjem profila bolesnika te u skladu s time pokušava predvidjeti odgovor na terapiju određenim lijekom u određenoj dozi;
- postoje 4 vrste fenotipa metabolizatorskog statusa za CYP enzime: spori metabolizator (PM), srednje brzi metabolizatori (IM), normalni metabolizator (NM), brzi metabolizator (UM);
- neka od društava koja se bave izdavanjem smjernica za doziranje lijekova, između ostalih i antidepresiva metaboliziranih putem značajnih CYP-ova su Nizozemska farmakogenetička radna skupina (DPWG), klinički farmakogenetički implementacijski konzorcij (CPIC) te PharmVar;
- CYP2D6 metabolizira 20 – 25 % lijekova koji se koriste u kliničkoj praksi, a trenutno je identificiran 171 alel za *CYP2D6* na PharmVar-u;

- CPIC izdaje smjernice za doziranje antidepresiva na temelju CYP2D6 metabolizatorskog statusa za amitriptilin, nortriptilin, paroksetin i fluvoksamin;
- CYP2C19 je drugi najvažniji enzim za metabolizam antidepresiva, a poznato je 36 različitih varijanti alela na PharmVaru;
- CPIC izdaje smjernice za doziranje antidepresiva na temelju CYP2C19 metabolizatorskog statusa za amitriptilin, citalopram, escitalopram i sertralin;
- uz CYP2D6 i CYP2C19 za metabolizam antidepresiva važni su transporteri P-gp i 5-HTT odnosno SERT;
- u Republici Hrvatskoj farmakogenetika nije sasvim implementirana, no uviđa se potreba za njom u bliskoj budućnosti;
- na KBC-u Zagreb djeluje Odjel za farmakogenomiku i individualizaciju terapije koji se bavi otkrivanjem klinički relevantnih genetskih polimorfizama u pacijenata kako bi se odredile optimalne doze lijeka.

6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA

5-HT – 5-hidroksitriptofan

5-HTT – 5-hidroksitriptofanski transporter

5-HTTLPR – engl. *5-hydroxytryptamine transporter polymorphism*

A – adenzin

ABC – engl. *ATP binding cassette*

AGTR1 – engl. *angiotensin II receptor type AS* – rezultat aktivnosti (engl. *activity score*)

ASHP – Američko društvo farmaceuta u zdravstvenom sustavu (engl. *American society of health system pharmacists*)

ATP – adenzin-trifosfat

C – citozin

C_{max} – maksimalna koncentracija

CPIC - klinički farmakogenetički implementacijski konzorcij (engl. *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*)

CYP450 – citokrom P450

DAT – dopaminski transporter

DNA – deoksiribonukleinska kiselina (engl. *deoxyribonucleic acid*)

DPWG - Nizozemska farmakogenetička radna skupina (engl. *Dutch Pharmacogenetics Working Group*)

DRD2 – Dopaminski D2 receptor

EM – brzi metabolizator (engl. *extensive metabolizer*)

EMA – Europska agencija za lijekove (engl. *European Medicines Agency*)

FDA – Agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*)

G – gvanin

IM – srednje brzi metabolizator (engl. *intermediate metabolizer*)

kb – kilobaza

MAOI – inhibitori monoaminooksidaze

MDR1 – engl. *multidrug resistance protein 1*

MT1 – melatoninski receptor tip 1

MT2 – melatoninski receptor tip 2

NAT2 – N-acetiltransferaza 2

NHS – engl. *National Health Service*

NM – normalni metabolizator (engl. *normal metabolizer*)

NMDA – N-metil-D-aspartat

ODV – O-desmetilvenlafaksin

OKP – opsesivno-kompulzivni poremećaj

P-gp – p-glikoprotein

PM – spori metabolizator (engl. *poor metabolizer*)

PTSP – posttraumatski stresni poremećaj

RH – Republika Hrvatska

SAD – Sjedinjene Američke Države

SERT – serotoniniski transporter

SLC6A4 – engl. *solute carrier 6A4*

SLCO1B1 – engl. *solute carrier organic anion transporter 1B1*

SNP – mutacije jednog nukleotida (engl. *single nucleotide polymorphisms*)

SNRI – inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina

SSRI – selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina

T – timin

TCA – triciklički antidepresivi

TPMT – tiopurin-metiltransferaza

UDP – uridin-difosfat

UGT1 – UDP-glukuronoziltransferaza 1

UGT2 – UDP-glukuronoziltransferaza 2

UM – vrlo brzi metabolizator (engl. *ultra rapid metabolizer*)

VEN – venlafaksin

VKORC1 – engl. *vitamin K epoxide reductase complex subunit 1*

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization*)

7. LITERATURA

- Botton, M. R., Whirl-Carrillo, M., Del Tredici, A. L., Sangkuhl, K., Cavallari, L. H., Agúndez, J. A. G., Duconge, J., Lee, M. T. M., Woodahl, E. L., Claudio-Campos, K., Daly, A. K., Klein, T. E., Pratt, V. M., Scott, S. A., & Gaedigk, A. (2021). PharmVar GeneFocus: CYP2C19. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 109(2), 352–366.
- Bousman, C. A., Bengesser, S. A., Aitchison, K. J., Amare, A. T., Aschauer, H., Baune, B. T., Asl, B. B., Bishop, J. R., Burmeister, M., Chaumette, B., Chen, L. S., Cordner, Z. A., Deckert, J., Degenhardt, F., DeLisi, L. E., Folkersen, L., Kennedy, J. L., Klein, T. E., McClay, J. L., McMahon, F. J., ... Müller, D. J. (2021). Review and Consensus on Pharmacogenomic Testing in Psychiatry. *Pharmacopsychiatry*, 54(1), 5–17.
- Božina, N., & Pejnović, L. (2013). Farmakogenetika u kliničkoj praksi – preporuke i smjernice Smjernice za kliničku praksu. *Paediatrica Croatica*, 57.
- Breitenstein, B., Scheuer, S., Brückl, T. M., Meyer, J., Ising, M., Uhr, M., & Holsboer, F. (2016). Association of ABCB1 gene variants, plasma antidepressant concentration, and treatment response: Results from a randomized clinical study. *Journal of psychiatric research*, 73, 86–95.
- Brückl, T. M., & Uhr, M. (2016). ABCB1 genotyping in the treatment of depression. *Pharmacogenomics*, 17(18), 2039–2069
- Caudle, K. E., Sangkuhl, K., Whirl-Carrillo, M., Swen, J. J., Haidar, C. E., Klein, T. E., Gammal, R. S., Relling, M. V., Scott, S. A., Hertz, D. L., Guchelaar, H. J., & Gaedigk, A. (2020). Standardizing CYP2D6 Genotype to Phenotype Translation: Consensus Recommendations from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium and Dutch Pharmacogenetics Working Group. *Clinical and translational science*, 13(1), 116–124.
- Dean, L. (2017). Amitriptyline Therapy and CYP2D6 and CYP2C19 Genotype. In V. M. Pratt (Eds.) et. al., *Medical Genetics Summaries*. National Center for Biotechnology Information (US).
- Deodhar, M., Rihani, S. B. A., Darakjian, L., Turgeon, J., & Michaud, V. (2021). Assessing the Mechanism of Fluoxetine-Mediated CYP2D6 Inhibition. *Pharmaceutics*, 13(2), 148.

Funk, K. A., & Bostwick, J. R. (2013). A comparison of the risk of QT prolongation among SSRIs. *The Annals of pharmacotherapy*, 47(10), 1330–1341.

Ganoci, L., Božina, T., Mirošević Skvrce, N., Lovrić, M., Mas, P., & Božina, N. (2017). Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes: CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, and CYP3A5 in the Croatian population. *Drug metabolism and personalized therapy*, 32(1), 11–21.

Hicks, J. K., Bishop, J. R., Sangkuhl, K., Müller, D. J., Ji, Y., Leckband, S. G., Leeder, J. S., Graham, R. L., Chiulli, D. L., Llerena, A., Skaar, T. C., Scott, S. A., Stingl, J. C., Klein, T. E., Caudle, K. E., Gaedigk, A., & Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (2015). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 98(2), 127–134.

Hicks, J. K., Sangkuhl, K., Swen, J. J., Ellingrod, V. L., Müller, D. J., Shimoda, K., Bishop, J. R., Kharasch, E. D., Skaar, T. C., Gaedigk, A., Dunnenberger, H. M., Klein, T. E., Caudle, K. E., & Stingl, J. C. (2017). Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 102(1), 37–44.

Karlović, D., & Karlović, D. (2013). Serotonin transporter gene (5-HTTLPR) polymorphism and efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors--do we have sufficient evidence for clinical practice. *Acta clinica Croatica*, 52(3), 353–362.

Lochmann, D., & Richardson, T. (2019). Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Handbook of experimental pharmacology*, 250, 135–144.

Machalz, D., Pach, S., Bermudez, M., Bureik, M., & Wolber, G. (2021). Structural insights into understudied human cytochrome P450 enzymes. *Drug discovery today*, 26(10), 2456–2464.

Miko, I. (2015). *Etiologija depresije* (Diplomski rad). Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet. Preuzeto s <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:496070>

Neafsey, P., Ginsberg, G., Hattis, D., & Sonawane, B. (2009). Genetic polymorphism in cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): Population distribution of CYP2D6 activity. *Journal of toxicology and environmental health. Part B, Critical reviews*, 12(5-6), 334–361.

- O'Brien, F. E., Dinan, T. G., Griffin, B. T., & Cryan, J. F. (2012). Interactions between antidepressants and P-glycoprotein at the blood-brain barrier: clinical significance of in vitro and in vivo findings. *British journal of pharmacology*, *165*(2), 289–312.
- Rendić, S., Medić-Šarić, M. (2013). *Metabolizam lijekova i odabranih ksenobiotika*, Medicinska naklada
- Ricardo-Silgado, M. L., Singh, S., Cifuentes, L., Decker, P. A., Gonzalez-Izundegui, D., Moyer, A. M., Hurtado, M. D., Camilleri, M., Bielinski, S. J., & Acosta, A. (2022). Association between CYP metabolizer phenotypes and selective serotonin reuptake inhibitors induced weight gain: a retrospective cohort study. *BMC medicine*, *20*(1), 261.
- Ritter, J. M., Flower, R. J., Henderson, G., Loke, Y. K., MacEwan, D., & Rang, H. P. (2019). *Rang and Dale's Pharmacology*. Elsevier, str. 606-607.)
- Saiz-Rodríguez, M., Ochoa, D., Belmonte, C., Román, M., Vieira de Lara, D., Zubiaur, P., Koller, D., Mejía, G., & Abad-Santos, F. (2019). Polymorphisms in CYP1A2, CYP2C9 and ABCB1 affect agomelatine pharmacokinetics. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, *33*(4), 522–531.
- Sanguhl, K., Stingl, J. C., Turpeinen, M., Altman, R. B., & Klein, T. E. (2014). PharmGKB summary: venlafaxine pathway. *Pharmacogenetics and genomics*, *24*(1), 62–72.
- Santomauro, D. (2021) Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic ... - *the Lancet*. Dostupno na: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)02143-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02143-7/fulltext) (pristupljeno: 01. 06. 2023.)
- Singh, A. B., Bousman, C. A., Ng, C. H., Byron, K., & Berk, M. (2012). ABCB1 polymorphism predicts escitalopram dose needed for remission in major depression. *Translational psychiatry*, *2*(11), e198.
- Suwała, J., Machowska, M., & Wiela-Hojeńska, A. (2019). Venlafaxine pharmacogenetics: a comprehensive review. *Pharmacogenomics*, *20*(11), 829–845.
- Taylor, C., Crosby, I., Yip, V., Maguire, P., Pirmohamed, M., & Turner, R. M. (2020). A Review of the Important Role of *CYP2D6* in Pharmacogenomics. *Genes*, *11*(11), 1295.

Vadodaria, K. C., Ji, Y., Skime, M., Paquola, A., Nelson, T., Hall-Flavin, D., Fredlender, C., Heard, K. J., Deng, Y., Le, A. T., Dave, S., Fung, L., Li, X., Marchetto, M. C., Weinshilboum, R., & Gage, F. H. (2019). Serotonin-induced hyperactivity in SSRI-resistant major depressive disorder patient-derived neurons. *Molecular psychiatry*, 24(6), 795–807.

Wang, J. F., Wei, D. Q., Li, L., Zheng, S. Y., Li, Y. X., & Chou, K. C. (2007). 3D structure modeling of cytochrome P450 2C19 and its implication for personalized drug design. *Biochemical and biophysical research communications*, 355(2), 513–519.

Wyska E. (2019). Pharmacokinetic considerations for current state-of-the-art antidepressants. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 15(10), 831–847.

Zhang, F., Yang, M., Xiao, T., Hua, Y., Chen, Y., Xu, S., & Ni, C. (2020). *SLC6A4* gene L/S polymorphism and susceptibility to pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *The Journal of international medical research*, 48(9), 300060520935309.

Zhao, M., Ma, J., Li, M., Zhang, Y., Jiang, B., Zhao, X., Huai, C., Shen, L., Zhang, N., He, L., & Qin, S. (2021). Cytochrome P450 Enzymes and Drug Metabolism in Humans. *International journal of molecular sciences*, 22(23), 12808.

Zhou S. F. (2008). Structure, function and regulation of P-glycoprotein and its clinical relevance in drug disposition. *Xenobiotica; the fate of foreign compounds in biological systems*, 38(7-8), 802–832.

Korištene su i sljedeće mrežne stranice:

<https://go.drugbank.com/>

<https://www.fda.gov/>

<https://www.genome.gov/>

<https://www.kbc-zagreb.hr/>

<https://www.nhs.uk/>

<https://www.pharmvar.org/>

<https://www.uniprot.org/>

<https://www.who.int/>

8. SAŽETAK/SUMMARY

Farmakogenetika je znanost koja istražuje djelovanje genetskoga profila osobe na učinak lijeka. Antidepresivi su jedna od najvažnijih skupina lijekova na čiju sudbinu u tijelu u značajnoj mjeri mogu utjecati polimorfizmi gena koji kodiraju za enzime koji sudjeluju u njihovom metabolizmu (ponajprije riječ je o CYP2D6 i CYP2C19). Geni *CYP2D6* i *CYP2C19* izrazito su polimorfni te je identificirano 171 odnosno 36 različitih alela.

Cilj diplomskoga rada bio je ustanoviti u kolikoj mjeri i na koji način polimorfizmi gena za različite metaboličke enzime utječu na sudbinu antidepresiva u organizmu. Rad također donosi pregled dostupnih smjernica za doziranje antidepresiva po metabolizatorskom statusu (PM, IM, NM, UM). U pisanju diplomskog rada korištene su znanstvene publikacije objavljene u posljednjih desetak godina u časopisima zastupljenim u: PubMed, ScienceDirect, PharmVar i PharmGKB.

Većinu terapijskih preporuka za doziranje i smjernica izdaje klinički farmakogenetički implementacijski konzorcij (CPIC). Za primjenu antidepresiva koji su inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), poput fluvoksamina, sertralina i dr., te tricikličkih antidepresiva (TCA), poput amitriptilin, nortriptilin i dr., postoje smjernice formulirane temeljem rezultata farmakogenetskih/farmakogenomskih istraživanja. Nizozemska farmakogenetička radna skupina (DPWG) izdaje vlastite smjernice za neke antidepresive poput venlafaksina, amitriptilina i nortriptilina. Polimorfizmi gena za P-gp i 5-HTT mogu u određenoj mjeri utjecati na odgovor pojedinca na antidepresive, no još ne postoje konkluzivna istraživanja koja bi potvrdila u kolikoj mjeri.

Iz proučavanja prethodno navedene literature može se zaključiti kako je potrebno još neko vrijeme da bi se farmakogenetika intenzivno implementirala u kliničku praksu, no svakako je prepoznata potreba za njome u budućnosti personalizirane medicine.

Pharmacogenetics is a discipline that deals with determining person's genetic profile and tries to predict best drug in the optimal dose. Antidepressants are one of the most important drugs that are highly influenced by genetic polymorphisms in genes that are encoding for enzymes involved in their metabolism (CYP2D6 and CYP2C19 mostly). CYP2D6 and CYP2C19 are highly polymorphic enzymes of which 171, and 36 respectively, allele variants are known.

The aim of this thesis is to determine how much a certain genetic polymorphism affects the metabolic fate of taken antidepressant. The thesis also brings an overview of official guidelines for antidepressant dosing based on metabolizer status (PM, IM, NM, UM). Science articles published in journals in the last decade were found in following databases: PubMed, ScienceDirect, PharmVar, PharmGKB.

Most of the guidelines are published by Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). SSRIs (fluvoxamine, sertraline, etc.) and TCAs (amitriptyline, nortriptyline, etc.) are covered by guidelines due to extensive longterm research. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) also issued its own guidelines for dosing some antidepressants such as venlafaxine, amitriptyline and nortriptyline. Genetic polymorphisms in enzymes that encode for P-gp and 5-HTT can influence an individual's response to a certain drug, although there is no conclusive research on this matter yet.

From studying the aforementioned literature we can conclude that it will take some time till pharmacogenetics can be fully implemented in clinical practice, but it has been recognised as a future of personalized medicine.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Zavod za medicinsku biokemiju i hematologiju
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

FARMAKOGENETIKA ANTIDEPRESIVA

Lino Nikolić

SAŽETAK

Farmakogenetika je znanost koja istražuje djelovanje genetskoga profila osobe na učinak lijeka. Antidepresivi su jedna od najvažnijih skupina lijekova na čiju sudbinu u tijelu u značajnoj mjeri mogu utjecati polimorfizmi gena koji kodiraju za enzime koji sudjeluju u njihovom metabolizmu (ponajprije riječ je o CYP2D6 i CYP2C19). Geni *CYP2D6* i *CYP2C19* izrazito su polimorfni te je identificirano 171 odnosno 36 različitih alela.

Cilj diplomskoga rada bio je ustanoviti u kolikoj mjeri i na koji način polimorfizmi gena za različite metaboličke enzime utječu na sudbinu antidepresiva u organizmu. Rad također donosi pregled dostupnih smjernica za doziranje antidepresiva po metabolizatorskom statusu (PM, IM, NM, UM). U pisanju diplomskog rada korištene su znanstvene publikacije objavljene u posljednjih desetak godina u časopisima zastupljenim u: PubMed, ScienceDirect, PharmVar i PharmGKB. Većinu terapijskih preporuka za doziranje i smjernica izdaje klinički farmakogenetički implementacijski konzorcij (CPIC). Za primjenu antidepresiva koji su inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), poput fluvoksamina, sertralina i dr., te tricikličkih antidepresiva (TCA), poput amitriptilin, nortriptilin i dr., postoje smjernice formulirane temeljem rezultata farmakogenetskih/farmakogenomskih istraživanja. Nizozemska farmakogenetička radna skupina (DPWG) izdaje vlastite smjernice za neke antidepresive poput venlafaksina, amitriptilina i nortriptilina. Polimorfizmi gena za P-gp i 5-HTT mogu u određenoj mjeri utjecati na odgovor pojedinca na antidepresive, no još ne postoje konkluzivna istraživanja koja bi potvrdila u kolikoj mjeri.

Iz proučavanja prethodno navedene literature može se zaključiti kako je potrebno još neko vrijeme da bi se farmakogenetika intenzivno implementirala u kliničku praksu, no svakako je prepoznata potreba za njome u budućnosti personalizirane medicine.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 49 stranica, 14 grafičkih prikaza, 15 tablica i 42 literaturna navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Farmakogenetika, CYP2D6, CYP2C19, antidepresivi, polimorfizmi, metabolizatorski status, P-gp

Mentor: **Dr. sc. Karmela Barišić**, redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Karmela Barišić**, redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Dr. sc. Lidija Bach Rojceky, redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Dr. sc. Iva Mucalo, izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta..

Rad prihvaćen: srpanj 2023.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Department of medicinal biochemistry and haematology
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

PHARMACOGENETICS OF ANTIDEPRESSANTS

Lino Nikolić

SUMMARY

Pharmacogenetics is a discipline that deals with determining person's genetic profile and tries to predict best drug in the optimal dose. Antidepressants are one of the most important drugs that are highly influenced by genetic polymorphisms in genes that are encoding for enzymes involved in their metabolism (CYP2D6 and CYP2C19 mostly). CYP2D6 and CYP2C19 are highly polymorphic enzymes of which 171, and 36 respectively, allele variants are known.

The aim of this thesis is to determine how much a certain genetic polymorphism affects the metabolic fate of taken antidepressant. The thesis also brings an overview of official guidelines for antidepressant dosing based on metabolizer status (PM, IM, NM, UM). Science articles published in journals in the last decade were found in following databases: PubMed, ScienceDirect, PharmVar, PharmGKB.

Most of the guidelines are published by Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). SSRIs (fluvoxamine, sertraline, etc.) and TCAs (amitriptyline, nortriptyline, etc.) are covered by guidelines due to extensive longterm research. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) also issued its own guidelines for dosing some antidepressants such as venlafaxine, amitriptyline and nortriptyline. Genetic polymorphisms in enzymes that encode for P-gp and 5-HTT can influence an individual's response to a certain drug, although there is no conclusive research on this matter yet.

From studying the aforementioned literature we can conclude that it will take some time till pharmacogenetics can be fully implemented in clinical practice, but it has been recognised as a future of personalized medicine.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 49 pages, 14 figures, 15 tables and 42 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Pharmacogenetics, CYP2D6, CYP2C19, antidepressants, polymorphisms, metabolizer status, P-gp

Mentor: **Karmela Barišić, Ph.D.**, *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Karmela Barišić, Ph.D.**, *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Lidija Bach Rojecky, Ph.D. *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Iva Mucalo, Ph.D. *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: July 2023