

Význam genetického polymorfizmu enzýmů cytochrómu P450 – část I. Enzymový systém cytochrómu P450 a cytochróm P450 1A2

JANA ĎURICOVÁ, MILAN GRUNDMANN

Ostravská Univerzita v Ostravě, Lékařská fakulta, Ústav klinické farmakologie FN

Došlo 31. ledna 2011 / Přijato 11. dubna 2011

SOUHRN

Význam genetického polymorfizmu enzymů cytochrómu P450 – část I. Enzymový systém cytochrómu P450 a cytochróm P450 1A2

Interindividuální variabilita v odpovědi na léčivo je významným klinickým problémem. Významný podíl na tom mají rozdíly v metabolisme léčiv, jedná se hlavně o enzymy cytochrómu P450. Genetický polymorfismus těchto enzymů může ovlivnit odpověď pacienta u běžně užívaných léčiv. Cílem první části tohoto článku je podat stručný výklad o enzymovém systému cytochrómu P450 a zároveň popsat vliv genetického polymorfizmu cytochrómu P450 1A2 na účinek léčiv.

Klíčová slova: cytochróm P450 – genetický polymorfismus – CYP1A2

Čes. slov. Farm., 2011; 60, 110–115

SUMMARY

Clinical significance of cytochrome P450 genetic polymorphism – Part I. Enzymatic system of cytochrome P450 and cytochrome P450 1A2

Inter-individual variability in drug response is a major clinical problem. Much of the variability has been observed in drug metabolism, particularly in the enzymes of cytochrome P450. Genetic polymorphism in these enzymes may influence a patient's response to commonly prescribed drugs. The first part of this review describes the enzymatic system of cytochrome P450 and further focuses on the influence of genetic polymorphism of cytochrome P450 1A2 on drug effect.

Key words: cytochrome P450 – genetic polymorphism – CYP1A2

Čes. slov. Farm., 2011; 60, 110–115

Má

Enzymový systém cytochrómu P450

Enzymový systém cytochrómu P450 je univerzálným systémem biotransformačních enzymů nacházejících se v bakteriích, rostlinách a různých živočišných druzích. Původnou funkcí cytochrómu P450 bylo zachování integrity buněčné membrány metabolismem a biosyntézou steroidů. Neskôr cytochróm P450 prevzal úlohu v zbavování sa organizmu cudzorodých látok¹⁾. Enzymy cytochrómu P450 tvoria superrodinu hemopro-

teínov. Pojem „cytochróm P450“ vznikol na základe absorpčného píku redukovanej formy enzymu v komplexe s oxidom uhoľnatým pri vlnovej dĺžke 450 nm^{2, 3)}. Enzymy cytochrómu P450 sú podľa svojho reakčného mechanizmu často nazývané i oxidázami so zmiešanou funkciou, pretože pri ich metabolickej reakcii sa spotrebáva molekula kyslíka na oxidáciu substrátu.

Na klasifikáciu jednotlivých enzymů cytochrómu P450 sa využíva podobnosť aminokyselinovej sekvencie. V rámci tejto nomenklatury sú jednotlivé enzymy

Adresa pro korespondenci:

Mgr. Jana Ďuricová
Ústav klinické farmakologie LF OU
17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava
e-mail: jana.duricova@fno.cz

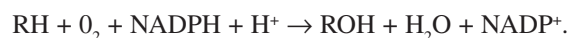
združené v rodinách a subrodinách označované predponou „CYP“. Enzýmy so zhodnosťou v sekvencii aminokyselín 40 % a viac patria do jednej rodiny (značí sa arabským číslom, napr. CYP3). Enzýmy so zhodnosťou sekvencie vyššou než 55 % patria do jednej subrodiny (značia sa veľkým písmenom, napr. CYP3A). Enzýmy, ktorých proteíny sú kódované jednotlivými gémi (označené itálikou), sa označujú ako formy alebo izoformy (značia sa arabským číslom za písmenom, napr. CYP3A4). U človeka bolo doteraz popísaných 18 rodín a 44 podrodín. Spomedzi nich rodiny CYP 1, 2 a 3 tvoria 70 % celkového obsahu v pečeni a podieľajú sa v 94 % na metabolizme liečiv v pečeni²⁻⁵). Najvýznamnejších je šesť základných izoenzýmov cytochrómu P450, ide o CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 a CYP3A5.

Distribúcia enzýmov cytochrómu P450 v organizme človeka je vysoká. Najvyššie hladiny sa nachádzajú v pečeni, významné hladiny sú taktiež v pľúcach, tenkom čreve, ľadvinách, koži, mozgu a nadľadvinkách. V bunke je cytochróm P450 lokalizovaný v hladkom endoplazmatickom retikule a v mitochondriách. Čo sa týka podielu jednotlivých enzýmov z rodín cytochrómu P450 1–3 na celkovom obsahu v pečeni, má najvyššie zastúpenie CYP3A4 s 30 %. Kvantitatívne zastúpenie jednotlivých izoenzýmov v pečeni však nekoreluje s ich významnosťou pre metabolizmus liečiv. Priemerný podiel jednotlivých izoform na celkovom obsahu cytochrómu P450 v pečeni a na biotransformácii liečiv je uvedený v tabuľke 1.

Tab. 1. Priemerný podiel jednotlivých izoform na celkovom obsahu cytochrómu P450 v pečeni a na biotransformácii liečiv⁴⁾

CYP450	Podiel na obsahu (%)	Podiel na biotransformácii (%)
1A2	12	4
2C	20	11
2D6	4	30
2E1	6	2
3A4	30	52

Enzýmový systém cytochrómu P450 je najdôležitejším systémom prvej fázy biotransformačných reakcií. Podieľa sa na metabolizme jak exogénnych, tak i endogénnych látok (tab. 2). Biotransformáciou väčšinou mení lipofilné látky na hydrofilné či polárne, ktoré môžu byť z organizmu následne vylúčené. Pri metabolizme niektorých látok však dochádza naopak k ich aktivácii. Niektoré cytochrómy P450 sú dokonca zodpovedné za iniciáciu kancerogenézie^{2,6)}. Pre enzýmovú aktivitu je nutný nielen cytochróm P450, ale i ďalší enzým NADPH-cytochróm P450 reduktáza a fosfolipidová frakcia membrán. Uvedené tri súčasti tvoria mikrozomálny cytochrómový monoxygenázový systém. Centrálnym enzýmom monoxygenázového systému je cytochróm P450. Typickou reakciou katalyzovanou monoxygenázovým systémom je:



Aktívne miesto cytochrómu P450 obsahuje atóm železa, ktorý sa v oxidovanej forme (Fe^{3+}) viaže so substrátom. Dochádza k redukcii (Fe^{2+}) komplexu enzým-substrát prenosom elektrónu z NADPH. Tento redukovaný komplex viaže molekulárny kyslík a je následne redukovaný ďalším elektrónom. Komplex enzým – substrát – kyslík sa nakoniec štiepi na vodu, oxidovaný substrát a oxidovanú formu enzýmu. Enzýmy cytochrómu P450 katalyzujú rozmanité chemické reakcie ako N-dealkyláciu, O-dealkyláciu, S-oxidáciu, epoxidáciu a hydroxyláciu. Enzýmy cytochrómu P450 majú rozličnú ale často sa prekrývajúcu substrátovú špecificitu, vykazujú veľkú variabilitu v katalytickej účinnosti a regulácii medzi jednotlivými živočíšnymi druhmi i v rámci nich. Na metabolizme jedného liečiva sa môže podieľať i viacero enzýmov cytochrómu P450^{3-5,7)}.

Tab. 2. Endogénne substráty cytochrómu P450⁷⁾

Substrát	CYP450
cholesterol a žľové kyseliny	CYP7A1, CYP7B1, CYP8B1, CYP27A1, CYP39A1, CYP46A1, CYP51
steroidy	CYP11A1, CYP11B1, CYP11B2, CYP17A1, CYP19A1, CYP21A2
prostaglandíny	CYP5A1, CYP8A1
vitamíny A a D	CYP24A1, CYP26A1, CYP26B1, CYP27A1, CYP27B1
ďalšie eikosanoidy	CYP2C8, CYP2C9, CYP2J2, CYP4A11, CYP4B1, CYP4F2, CYP4F3 a CYP4F8

Na rozdiel od enzýmov cytochrómu P450 podieľajúci sa na metabolizme endogénnych látok, aktivita enzýmov cytochrómu P450 metabolizujúcich látky exogénne môže významne kolísat⁸⁾. Rozdiely v hladinách a aktivitách týchto enzýmov môžu viesť k rozdielnym plazmatickým hladinám liečiv medzi jednotlivými pacientmi, a tým k rozdielnym odpovediam na liek (nedostatočný alebo nadmerný účinok lieku). Tieto odlišnosti v metabolickej aktivite enzýmov cytochrómu P450 môžu byť spôsobené faktormi genetickými (genetický polymorfizmus) a negenetickými (pohlavie, rasa, patologický stav a faktory prostredia ako fajčenie a expozícia rôznym látkam).

Genetické faktory variability

Dnes je už známe, že veľký podiel v rozdielnej odpovedi na liek zohráva dedičnosť. Polymorfizmus v géne kódujúcom metabolické enzýmy má významnú úlohu, je obecné definovaný ako genetické rozdiely vyskytujúce sa medzi jednotlivcami v incidencii > 1%⁹⁾. Pre genetický polymorfizmus v biotransformácii liečiv sú podstatné génové mutácie. Ich podkladom môže byť zámena, chýbanie, vsunutie jedného alebo viacerých nukleotidov, duplikácia alebo amplifikácia génu. Genetické rozdiely tvoria významnú príčinu variability hlavne u CYP2D6, CYP2C9 a CYP2C19. Aktivita týchto enzýmov je polymorfická

distribovaná v populácii a závisí na prítomnosti a počte alelických variant¹⁰⁻¹². CYP3A4 a CYP1A2 sa vyznačujú veľkou inter- a intraindividuálnou variabilitou, ktorá je výsledkom konštitučných a environmentálnych faktorov¹³. Najčastejšie sa vyskytujúca alela pre každý enzým („wild type“) je označovaná *1. Alelické varianty sú následne označované podľa ich identifikácie (napr. *2, *3 atď.). Súčasný prehľad alelických variant je na webových stránkach <http://cypalleles.ki.se>¹⁴. Funkčný význam jednotlivých alelických variant sa líši, je taktiež odlišná ich frekvencia distribúcie medzi jednotlivými etnickými skupinami¹⁵. Enzymový defekt prejavujúci sa zmenou v metabolickej aktivite je v populácii prenášaný autozomálne recesívne, prejavy sú preto najvýraznejšie u homozygotov pre defektný gén. Na základe stupňa aktivity enzýmov cytochrómu P450 možno rozdeliť populáciu do štyroch metabolických skupín: 1. pomalí metabolizátori (PM), 2. intermediárni metabolizátori (IM), 3. extenzívni metabolizátori (EM) a 4. ultrarýchli metabolizátori (UM). PM sú jedinci, ktorí postrádajú funkčný enzým, a majú teda najnižšiu metabolickú aktivitu. Sú vystavení vyššiemu riziku toxicity následkom vysokých hladín nezmetabolizovaného liečiva, alebo je u nich naopak riziko zlyhania terapie v prípade užívania liečiv, ktoré vyžadujú pre svoj účinok metabolickú premenu. IM sú nositeľmi buď jednej nefunkčnej variantnej alely (heterozygoti), alebo nositeľmi dvoch variantných aliel so zníženou metabolickou aktivitou. Väčšinu populácie tvoria EM, ktorí majú dve funkčné (normálne) alely. UM vykazujú najvyššiu metabolickú aktivitu v dôsledku duplikácie alebo amplifikácie génu. Metabolizujú liečivá rýchlejšie než EM a môžu vyžadovať vyššie než bežné dávky liečiva, aby dosiahli terapeutické plazmatické koncentrácie^{11,16}. Výsledný účinok polymorfizmu na metabolizme liečiva závisí na množstve enzýmov, ktoré sa na premene liečiva podieľajú. Enzýmy cytochrómu P450 majú obecnú širokú substrátovú špecificitu, čo znamená, že sa na metabolizme určitého lieku môže zúčastniť niekoľko enzýmov cytochrómu P450. V prípade, že je metabolizmus liečiva závislý principiálne na jednej izoforme, genetický polymorfizmus môže viesť k významnej zmene účinku tohto liečiva (hlavne u liečiv s úzkym terapeutickým indexom). Naopak tam, kde sa na metabolizme podieľajú viaceré formy cytochrómu P450, môžu ostatné enzýmy prevziať úlohu v metabolizme daného liečiva. Nie vždy však musí alternatívna metabolická cesta plne nahradiť tú nefunkčnú^{12,17}.

Negenetické faktory variability

Hoci genetický polymorfizmus enzýmov cytochrómu P450 má veľký dopad na biotransformáciu liečiv, genetika sama o sebe nevysvetľuje všetku variabilitu¹⁸. Rozdielnu biotransformáciu možno pozorovať aj v rámci jednej genotypovej skupiny. Pekným príkladom je práca Aklillu et al. poukazujúca na vplyv faktorov prostredia na zmenu aktivity enzýmu CYP2D6 u populácie Etiopčanov po presťahovaní do Švédska¹⁹. Metabolickú aktivitu enzýmov cytochrómu P450 môže ovplyvniť pohlavie²⁰, patologický stav²¹, zmena fyziologického stavu (tehotenstvo)²² a faktory prostredia ako fajčenie²³ a expozícia rôznym látkam (potrava, liečiva ...). Je zná-

mych veľa príkladov interakcií niektorých potravín^{24,25} a liečiv^{26,27} s enzýmami cytochrómu P450, následkom ktorých došlo ku klinicky významnej inhibícii či indukcií metabolickej aktivity daného enzýmu.

Enzymová indukcia

Niektoré liečivá i zložky potravy vyvolávajú zvýšenú enzymatickú aktivitu, indukciu. Dôsledkom enzymovej indukcie po opakovanom podaní látky je zrýchlenie biotransformácie, zníženie plazmatických hladín a terapeutického účinku daného liečiva. K tejto situácii dochádza v prípade, pokiaľ metabolity liečiva majú malý alebo žiadny farmakologický účinok. Pokiaľ majú metabolity väčší účinok, resp. vyššiu toxicitu, môže dôjsť pri enzymovej indukcií k prejavom intoxikácie.

Enzymová inhibícia

Niektoré liečivá i zložky potravy naopak enzymovú aktivitu tlmia, inhibujú. Najčastejšie sa jedná o reverzibilnú inhibíciu. Výsledkom inhibície biotransformačných procesov je väčšinou predĺženie farmakologického účinku zvýšením plazmatických hladín daného liečiva s možnými prejavmi intoxikácie. V prípade, že sa jedná o neaktívne liečivo (proliečivo), ktoré sa potrebuje transformovať na aktívnu formu, môže naopak následkom inhibície dôjsť ku zlyhaniu terapeutického účinku.

Stanovenie biotransformačnej aktivity

Na predikciu individuálnej biotransformačnej kapacity sa používa metóda genotypovania a fenotypovania. Genotyp možno určiť analýzou DNA, použitím metódy PCR (polymerázová reťazová reakcia) a RFLP (polymorfizmus dĺžky restriktčných fragmentov). Novou alternatívou genotypizácie je AmpliChip P450 test (Roche), prvý mikroanalytický farmakogenetický test. Jedná sa o prvý systém založený na znalosti časti ľudského genómu určený pre rutinnú diagnostiku využívajúci dve moderné technológie Roche PCR a Affymetrix mikroanalytiky. Poskytuje kompletnú genotypizáciu génov CYP2C19 a CYP2D6²⁸. Výsledok genotypovania však nie je ovplyvniteľný faktormi prostredia. Navyše citlivosť genotypovania v predikcii výskytu ultrarýchlych metabolizátorov je stále nízka. Fenotypovanie je založené na podaní látky, ktorá je pre určitý enzým vysoko špecifická (substrátová látka, probe drug), je teda týmto enzýmom exkluzívne metabolizovaná. Výsledná metabolická aktivita sa stanoví z metabolického pomeru MR (materská látka/metabolit) v krvi či v moči a rozdelí populáciu do odpovedajúcich skupín. Pomalí metabolizátori majú najvyššiu hodnotu MR, naopak ultrarýchli metabolizátori vykazujú najnižšiu hodnotu MR. Fenotypovanie umožňuje stanovenie aktuálnej enzymatickej aktivity *in vivo*, pretože zohľadňuje i vplyv faktorov prostredia¹².

Cytochróm P450 1A2

Zástupci podrodiny CYP1A, enzýmy CYP1A1 a CYP1A2, majú významnú úlohu v biotransformácii

Tab. 3. Aktivita variantných aleliel CYP1A2 in vivo a výskyt v populácii ^{14, 30, 33, 35)}

Alela	Enzymatická aktivita	Frekvencia výskytu v populácii (%)		
		belošská	ázijská	africká
CYP1A2*1A	normálna	24,4	21,7	39,9
CYP1A2*1C	znížená	< 1	23,0	–
CYP1A2*1F	zvýšená indukibilita	56,7	7,7	49,6
CYP1A2*1K	znížená	0,3	0,0	3,0

xenobiotik, vrátane xenobiotik bežne sa nachádzajúcich v potrave a škodlivinách životného prostredia. Oba enzýmy sa podieľajú na aktivácii niekoľkých prekarinogénov, ako sú polyaromatické hydroflovodíky, aromatické a heterocyklické amíny a mykotoxíny. Enzým CYP1A1 sa nachádza predovšetkým extrahepatálne, naopak, enzým CYP1A2 sa vyskytuje hlavne v pečeni ²⁾.

Enzým CYP1A2 vykazuje vysoký stupeň interindividuálnej variability. Jednou z príčin veľkej variability je vysoká indukibilita CYP1A2, na ktorej sa okrem xenobiotík, podieľajú i zložky potravy a fajčenie. Hľúbovitá zelenina (kapusta, brokolica, karfiol a ružičkový kel ...) je známa zvýšením aktivity enzýmu CYP1A2. Aktivita enzýmu CYP1A2 je taktiež indukovaná heterocyklickými amínmi a polycyklickými aromatickými uhľovodíkmi, ktoré sa nachádzajú napríklad v mäse upravenom za vyšších teplôt na drevenom uhlí ²⁴⁾. Ďalším faktorom variability CYP1A2 aktivity je genetický polymorfizmus ²⁹⁾. Výskyt mnohých polymorfných alieli je zriedkavý a ich funkčný význam na aktivitu enzýmu CYP1A2 nie je známy (tab. 3). Alela CYP1A2*1F je najčastejšie sa vyskytujúcou alelou v Európskej populácii (55,9 % výskyt vo švédскеj populácii). Táto alela je u fajčiarov spojovaná s významne vyššou enzymatickou aktivitou, u nefajčiarov nemá prítomnosť tejto alely na aktivitu CYP1A2 vplyv ^{30, 31)}. Polymorfné alely CYP1A2 *1C a *1K sú spojované so zníženou aktivitou CYP1A2, prvá z alieli bola nájdená v japonskej populácii s frekvenciou výskytu okolo 23 %, druhá alela bola objavená v etiopskej populácii, vo švédскеj populácii je jej výskyt vzácný ^{32, 33)}. Medzi etnikami existujú významné rozdiely v aktivite CYP1A2. Švédská populácia má 1,54krát vyššiu CYP1A2 aktivitu v porovnaní s Korejcami ³⁰⁾. Nižšia CYP1A2 aktivita bola nájdená u ázijskej a africkej populácie v porovnaní s belošskou populáciou ³⁴⁾.

Teofylín

V poslednej dobe bolo publikovaných niekoľko prác, ktoré sledovali vplyv polymorfizmu CYP1A2 na hladiny a účinok liečiv, prípadne výskyt nežiadúcich účinkov. Uslu et al. vo svojej práci skúmali vplyv polymorfizmu na metabolizmus teofylínu u pacientov s chronickou obštrukčnou bronchopulmonálnou chorobou. Jedinci, ktorí boli nositeľmi CYP1A2*1D a CYP1A2*1F variantných alieli, mali významne nižšie hladiny teofylínu v porovnaní s ostatnými pacientmi ³⁶⁾. Naopak prítomnosť CYP1A2*1C variantnej alely bola spojená s nižšou clearance teofylínu u astmatických pacientov ³⁷⁾.

Antipsychotiká

Rezistencia na terapiu klozapínom bola popísaná u schizofrénnych pacientov fajčiarov, ktorí boli nositeľmi variantnej alely CYP1A2*1F. Tento polymorfizmus v kombinácii s fajčením viedol k ultrarýchlemu metabolizmu a nízkym hladinám klozapínu s následným zlyhaním účinku antipsychotika. Po zvýšení dávky klozapínu alebo nasadení inhibítora CYP1A2 (fluvoxamín) došlo ku zlepšeniu klinického stavu pacientov ^{38, 39)}. Výskyt nežiadúcich účinkov z dôvodu zvýšenia hladiny klozapínu bol popísaný u pacientov, ktorí prestali fajčiť. Pacienti boli nositeľmi variantnej alely CYP1A2 *1F, a tým, že prestali fajčiť, došlo u nich k spomaleniu aktivity metabolického enzýmu ⁴⁰⁾. V inej práci naopak nebol potvrdený vzťah medzi CYP1A2*1F polymorfizmom, aktivitou enzýmu a hladinou klozapínu v skupine fajčiarov ^{41, 42)}. Vplyv CYP1A2 genotypu je popísaný i u ďalšieho antipsychotika olanzapínu ⁴³⁾. Clearance olanzapínu korelovala s aktivitou enzýmu CYP1A2 stanovenou pomocou kofeínu ako substrátovej látky u zdravých dobrovoľníkov ⁴⁴⁾.

Ostatné látky

U pacientov užívajúcich antireumatikum leflunomid s genotypom CYP1A2*1F CC bolo pozorované 9,7násobne vyššie riziko toxicity v porovnaní s pacientmi s CYP1A2*1F A alelou ⁴⁵⁾.

Tab. 4. Príklady substrátov, inhibítora a induktorov enzýmu CYP1A2

Substrát CYP1A2	Inhibítora	Induktor
fluvoxamín	cimetidín	fajčenie
imipramín	ciprofloxacín	hľúbovitá zelenina
kломipramín	fluvoxamín	mäso grilované na drevenom uhlí
klozapín	ofloxacín	omeprazol
kofeín	tiklopidín	
olanzapín		
teofylín		

Enzým CYP1A2 je hlavným enzýmom v metabolizme kofeínu, ktorý je zároveň využívaný ako substrátová látka pre stanovenie fenotypu CYP1A2 ⁴⁶⁾. Pomalí metabo-

lizátori mali vyššie riziko výskytu hypertenzie v spojení s pitím kávy⁴⁷⁾ a dokonca vyššie riziko nefatálneho infarktu myokardu⁴⁸⁾.

ZÁVER

Enzýmy cytochrómu P450 sú dôležitým systémom prvej fáze biotransformácie exogénnych látok. Aktivitu biotransformačných enzýmov môže ovplyvniť celá škála faktorov, významnú úlohu zohráva genetický polymorfizmus. Enzým CYP1A2 sa zúčastňuje na biotransformácii niekoľkých bežne užívaných liečiv. Aktivita tohto enzýmu je vysoko variabilná. Zdá sa však, že samotný polymorfizmus nevysvetľuje dostatočne významné rozdiely medzi jednotlivcami, významný podiel na aktivite tak budú zohrávať faktory prostredia.

LITERATÚRA

- Gonzalez, F. J., Gelboin, H. V.:** Human Cytochrome P450: Evolution and cDNA-directed expression. *Environ. Health Perspect.* 1992; 98, 81–85.
- Omiecinski, C. J., Rimmel, R. P., Hosagrahara, V.P.:** Concise review of the cytochrome P450s and their roles in toxicology. *Toxicol. Sci.* 1999; 48, 151–156.
- Chang, G. W., Kam, P. C.:** The physiological and pharmacological roles of cytochrome P450 isoenzymes. *Anaesthesia* 1999; 54, 42–50.
- Anzenbacher, P., Anzenbacherová, E.:** Cytochromes P450 and metabolism of xenobiotics. *Cell. Mol. Life. Sci.* 2001; 58, 737–747.
- Guengerich, F. P.:** Cytochrome P450: What have we learned and what are the future issues? *Drug. Metab. Rev.* 2004; 36, 159–197.
- Soucek, P., Gut, I.:** Co je to cytochrom P 450? Enzymatické formy cytochromu P450 – dosažený stupeň znalostí. *Cas. Lek. Cesk.* 1993; 12, 353–358.
- Guengerich, F. P.:** Cytochromes P450, drugs and diseases. *Mol. Interv.* 2003; 3, 194–204.
- Guengerich, F. P.:** Cytochrome P450s and other enzymes in drug metabolism and toxicity. *The APPS J.* 2006; 8, E101–110.
- Guengerich, F. P.:** Update information on human P450s. *Drug. Metab. Rev.* 2002; 34, 7–15.
- Güzey, C., Spigset, O.:** Genotyping as a tool to predict adverse drug reactions. *Curr. TP. Med. Chem.* 2004; 4, 1411–1421.
- Rogers, J. F., Nafzinger, A. N., Bertino, J. S.:** Pharmacogenetics affects dosing, efficacy, and toxicity of cytochrome P450 – metabolized drugs. *Am. J. Med.* 2002; 113, 746–750.
- Buzková, H., Pechandová, K., Slanař, O., Perlík, F.:** Genetic polymorphism of cytochrome P450 and methods for its determination. *Prague. Med. Rep.* 2006; 107: 383–393.
- Dahl, M. L.:** Cytochrome P450 phenotyping/genotyping in patients receiving antipsychotics. Useful aid to Prescribing? *Clin. Pharmacokinet.* 2002; 41, 453–470.
- Home page of the human cytochrome P450 (CYP 2D6) allele nomenclature (updated 2010 July 20). Available from: <http://www.cypalleles.ki.se/cyp2d6.htm>
- Bertilsson, L.:** Geographical/interracial differences in polymorphic drug oxidation. Current state of knowledge of cytochromes P450 (CYP) 2D6 and 2C19. *Clin. Pharmacokinet.* 1995; 29, 192–209.
- Ingelman-Sundberg, M.:** Pharmacogenetics of cytochrome P450 and its applications in drug therapy: the past, present and future. *Trends. Pharmacol. Sci.* 2004; 25, 193–200.
- Pirmohamed, M., Park, B. K.:** Cytochrome P450 enzyme polymorphisms and adverse drug reactions. *Toxicology* 2003; 192, 23–32.
- Steiner, E., Iselius, L., Alván, G., Lindsten, J., Sjöqvist, F.:** A family study of genetic and environmental factors determining polymorphic hydroxylation of debrisoquin. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1985; 38, 394–401.
- Aklillu, E., Herrlin, K., Gustafsson, L. L., Bertilsson, L., Ingelman-Sundberg, M.:** Evidence for environmental influence on CYP2D6-catalysed debrisoquine hydroxylation as demonstrated by phenotyping and genotyping of Ethiopians living or in Sweden. *Pharmacogenetics* 2002; 12, 375–383.
- Wolbold, R., Klein, K., Burk, O., Nüssler, A. K., Neuhaus, P., Eichelbaum, M., Schwab, M., Zanger, U. M.:** Sex is a major determinant of CYP3A4 expression in human liver. *Hepatology* 2003; 38, 978–988.
- Villeneuve, J. P., Pichette, V.:** Cytochrome P450 and liver diseases. *Curr. Drug. Metab.* 2004; 5, 273–282.
- Tracy, T. S., Venkataramanan, R., Glover, D., Caritis, S. N.:** Temporal changes in drug metabolism (CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A4 activity) during pregnancy. *Am J Obstet. Gynecol.* 2005; 192, 633–639.
- Schaffer, S. D., Yoon, S., Zadezensky, I.:** A review of smoking cessation: potentially risky effects on prescribed medications. *J. Clin. Nurs.* 2009; 18, 1533–1540.
- Nekvidová, J., Anzenbacher, P.:** Interactions of food and dietary supplements with drug metabolising cytochrome P450 enzymes. *Ces slov. Farm.* 2007; 56, 165–173.
- Guengerich, F. P.:** Influence of nutrients and other dietary materials on cytochrome P-450 enzymes. *Am. J. Clin. Nutr.* 1995; 61, 651–658.
- Tanaka E., Hisawa S.:** Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with psychoactive drugs: antidepressants and antipsychotics and the cytochrome P450 system. *J. Clin. Pharm. Ther.* 1999; 24, 7–16.
- Perucca, E.:** Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2005; 61, 246–255.
- Jain, K. K.:** Applications of AmpliChip CYP450. *Mol. Diagn.* 2005; 9, 119–127.
- Pucci, L., Geppetti, A., Maggini, V., Lucchesi, D., Maria Rossi A., Longo V.:** CYP1A2 F21L and F186L polymorphisms in an Italian population sample. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 2007; 22, 220–222.
- Ghotbi, R., Christensen, M., Roh, H., Ingelman-Sundberg M., Aklillu E., Bertilsson L.:** Comparisons of CYP1A2 genetic polymorphisms, enzyme activity and the genotype-phenotype relationship in Swedes and Koreans. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2007; 63, 537–546.
- Sachse, C., Brockmöller, J., Bauer, S., Roots, I.:** Functional significance of a C→A polymorphism in intron I of the cytochrome P450 CYP1A2 gene tested with caffeine. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1999; 47, 445–449.
- Nakajima, M., Yokoi, T., Mizutani, M., Kinoshita, M., Funayama, M., Kamataki, T.:** Genetic polymorphism in the 5'-flanking region of human CYP1A2 gene: effect

- on the CYP1A2 inducibility in humans. *J. Biochem.* 1999;125, 803–808.
33. **Akhillu, E., Carrillo, J. A., Makonnen, E., Hellman K., Pitarque M., Bertilsson L., Ingelman-Sundberg M.:** Genetic polymorphism of CYP1A2 in Ethiopians affecting induction and expression: characterization of novel haplotypes with single-nucleotide polymorphisms in intron 1. *Mol. Pharmacol.* 2003; 64, 659–69.
 34. **Relling, M. V., Lin, J. S., Ayers, G. D., Evans, W. E.:** Racial and gender differences in N-acetyltransferase, xanthine oxidase, and CYP1A activities. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1992; 52, 643–658.
 35. **Zhou, S. F., Yang, L. P., Zhou, Z. W., Liu, Y. H., Chan, E.:** Insights into the substrate specificity, inhibitors, regulation, and polymorphisms and the clinical impact of human cytochrome P450 1A2. *AAPS J.* 2009; 11: 481–494.
 36. **Uslu, A., Ogus, C., Ozdemir, T., Bilgen, T., Tosun, O., Keser, I.:** The effect of CYP1A2 gene polymorphism on Theophylline metabolism and chronic obstructive pulmonary disease in Turkish patients. *BMB Rep.* 2010; 43, 530–534.
 37. **Obase, Y., Shimoda, T., Kawano, T., Saeki, S., Tomari, S. Y., Mitsuta-Izaki, K., Matsuse, H., Kinoshita, M., Kohno, S.:** Polymorphisms in the CYP1A2 gene and theophylline metabolism in patients with asthma. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2003; 73, 468–474.
 38. **Eap, C. B., Bender, S., Jaquenoud Sirot, E., Cucchia, G., Jonzier-Perey, M., Baumann, P., Allorge, D., Broly, F.:** Nonresponse to clozapine and ultrarapid CYP1A2 activity: Clinical data and analysis of CYP1A2 gene. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2004; 24, 214–219.
 39. **Ozdemir, V., Kalow, W., Okey, A. B., Lam, M. S., Albers, L. J., Reist, C., Fourie, J., Posner, P., Collins, E. J., Roy, R.:** Treatment-resistance to clozapine in association with ultrarapid CYP1A2 activity and the C→A polymorphism in intron 1 of the CYP1A2 gene: effect of grapefruit juice and low-dose fluvoxamine. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2001; 21, 603–606.
 40. **Bondolfi G., Morel F., Crettol S., Rachid F., Baumann P., Eap C. B.:** Increased clozapine plasma concentrations and side effects induced by smoking cessation in 2 CYP1A2 genotyped patients. *Ther. Drug. Monit.* 2005; 27, 539–543.
 41. **Jaquenoud Sirot, E., Knezevic, B., Morena, G. P., Harenberg, S., Oneda, B., Crettol, S., Ansermot, N., Baumann, P., Eap, C. B.:** ABCB1 and cytochrome P450 polymorphisms: clinical pharmacogenetics of clozapine. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2009; 29, 319–326.
 42. **Kootstra-Ros, J. E., Smallegoor, W., van der Weide, J.:** The cytochrome P450 CYP1A2 genetic polymorphisms *1F and *1D do not affect clozapine clearance in a group of schizophrenic patients. *Ann. Clin. Biochem.* 2005; 42, 216–219.
 43. **Laika, B., Leucht, S., Heres, S., Schneider, H., Steimer, W.:** Pharmacogenetics and olanzapine treatment: CYP1A2*1F and serotonergic polymorphisms influence therapeutic outcome. *Pharmacogenomics J.* 2010; 10, 20–29.
 44. **Shirley, K. L., Hon, Y. Y., Penzak, S. R., Lam, Y. W., Spratlin, V., Jann, M. W.:** Correlation of cytochrome P450 (CYP) 1A2 activity using caffeine phenotyping and olanzapine disposition in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28, 961–966.
 45. **Bohanec Grabar, P., Rozman, B., Tomsic, M., Suput, D., Logar, D., Dolzan, V.:** Genetic polymorphism of CYP1A2 and the toxicity of leflunomide treatment in rheumatoid arthritis patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2008; 64, 871–876.
 46. **Fuhr, U., Rost, K. L.:** Simple and reliable CYP1A2 phenotyping by the paraxanthine/caffeine ratio in plasma and in saliva. *Pharmacogenetics* 1994; 4, 109–116.
 47. **Palatini, P., Ceolotto, G., Ragazzo, F., Dorigatti, F., Saladini, F., Papparella, I., Mos, L., Zanata, G., Santonastaso, M.:** CYP1A2 genotype modifies the association between coffee intake and the risk of hypertension. *J. Hypertens.* 2009; 27, 1594–1601.
 48. **Cornelis, M. C., El-Sohehy, A., Kabagambe, E. K., Campos, H.:** Coffee, CYP1A2 genotype, and risk of myocardial infarction. *JAMA* 2006; 295, 1135–1141.