

užívajících cyklosporin A zvýšením aktivity CYP3A4 v důsledku indukce, a následným snížením hladiny cyklosporinu, typického substrátu CYP3A4. Příkladem interakcí na základě kompetice, tedy soutěže o aktivní místo tohoto enzymu, může být klasicky zmiňovaná interakce azolů (typicky ketokonazolu) se statiny (např. simvastatinem), vedoucí ke zvýšení plazmatických koncentrací statinu v důsledku obsazení aktivního místa CYP3A4 pevně vázaným azolem. Příkladem z poslední doby může být léková interakce antivirotik k léčbě onemocnění covid-19 (nirmatrelvir, ritonavir) s řadou léčiv (např. klopidogrel, warfarin, dabigatran, statiny, amlodipin, další antihypertenziva) (4).

V současné době se pozornost poučené farmakologické veřejnosti zaměřuje rovněž na procesy druhé fáze metabolismu léčiv, zejména na konjugace léčiv se sacharidovými strukturami (typicky UDP-glukuronovou kyselinou), se sulfátem, či glutathionem; stále připomínána je přítomnost pacientů s variantními alelami thiopurin S-methyltransferázy bránící v metabolismu imunosupresivních a protinádorových léčiv (jako 6-merkaptopurinu a azathioprinu) s důsledky v těžké myelosupresi.

Enzymy UDP-glukuronosyltransferázy (název říká, že glukuronová kyselina jako výsostně polární látka je konjugována s léčivem za spotřeby energie), zkráceně UGT, se ukázaly být podobně mnohotvárnými jako CYP. U člověka bylo nalezeno 22 funkčních genů pro tyto enzymy rozdělených do čtyř rodin. Ukázalo se, že enzymy dvou posledních rodin (UGT3 a UGT4)

mohou přenášet při konjugaci i jiné sacharidové struktury než glukuronovou kyselinu, ale i jednoduché sacharidy jako glukosu, galaktosu aj. a že tedy správnější a obecnější název pro UGT jsou UDP-glykosyltransferázy (5). A opět, rozdělení podle primární struktury vede k definování rodin, podrodin, forem a charakterizaci variantních forem UGT (allozymů) vznikajících expresí těchto, často defektních alel s nižší, stejnou, vyšší nebo žádnou aktivitou. Na rozdíl od CYP je u UGT veliká substrátová promiskuita, tj. různé formy UGT konjugují (váží) ty samé substráty, např. lorazepam nebo mykofenolát a desvenlafaxin jsou substrátem pěti různých forem UGT, paracetamol nebo ethinylestradiol jsou substrátem šesti, a valproát dokonce sedmi forem (6). Přítomnost allozymů situaci dále komplikuje. Například, podobně jako u CYP2C9, kdy přítomnost variantních alel (CYP2C9*2 a CYP2C9*3) je příčinou tvorby allozymů s jinou, v tomto případě typicky nižší aktivitou při metabolismu warfarinu (1), vede u enzymu UGT2B7 přítomnost variantní alely CYP2B7*2 tentokrát ke tvorbě allozymu několikanásobně aktivnějšího při glukuronidaci morfinu. S tím souvisí vysvětlení zvýšené toxicity kodeinu u nositelů této alely (zejména genotypu UGT2B7*2/*2 tj. s oběma variantními alelami) v důsledku vysoké hladiny 6-glukuronidu morfinu (6). Naproti tomu přítomnost alely 1A4*2 vede k tvorbě allozymu jen s poloviční účinností při glukuronidaci lamotriginu (7). Při současném podání valproátu, metabolizovaného stejným enzymem, může dojít díky lékové interakci obou léčiv k dalšímu snížení tvorby

glukuronidu lamotriginu (a ke zvýšení hladiny samotného lamotriginu v krevní plazmě (6)). Známa je i skutečnost, že jedinci s Gilbertovým syndromem (snížená glukuronidace bilirubinu v důsledku varianty UGT1A1*28) vykazují často nižší schopnost glukuronidovat řadu léčiv (6). Příklady vlivu genetických variant pro vybrané alozymy na clearanci některých léčiv jsou uvedeny na Obr. 1.

Ovlivnění metabolických pochodů enzymy UGT nemusí vždy vést ke komplikacím a nežádoucím účinkům příslušného léčiva. Příkladem může být skutečnost, že u konzumentů kávy, v důsledku indukce tj. vyšší hladiny UGT1A, dochází k redukci jaterní fibrózy (8).

Druhou „superrodinou“ genů a jimi regulovanou množinou enzymů, podílejících se na přeměnách léčiv v procesech druhé fáze metabolismu léčiv, jsou sulfotransferázy (SULT) (9). Jak název říká, jsou to enzymy přenášející zbytek kyseliny sírové, tj. sulfát na molekulu léčiva, resp. na zbytek této molekuly, která byla (ale nemusela) být v předcházejícím kroku (I. fázi metabolismu) upravena ke konjugaci se sulfátem např. hydroxylací za účasti enzymů CYP. U člověka bylo v genomu identifikováno osmnáct genů SULT, z toho třináct funkčních (pět je pseudogenů). Těchto třináct genů přísluší do čtyř genových rodin s podobností primární struktury přinejmenším 45% (a v rámci podrodin pak s podobností vyšší než 60%). Odpovídající enzymy mají podobnou prostorovou strukturu, nejvýznamnější je rodina SULT1 se čtyřmi zástupci podrodiny SULT1A. Pravděpodobně nejznámější je

Obr. 1. Vliv genového polymorfismu (resp. alozymů) na clearanci léčiva u významných variant genu pro UGT1A a UGT2B. Upraveno dle (6)

