

POLIMORFIZAM ENZIMA CYP3A5 I DOZA TAKROLIMUSA ŠEST MJESECI NAKON BUBREŽNE PRESADBE

I.Tolj¹, G.Samardžija¹, M.Bilandžija¹, M.Minažek¹, S.Marci¹, J.Hanulak¹, T.Barbić¹,

¹ Klinički bolnički centar Osijek, Zavod za nefrologiju

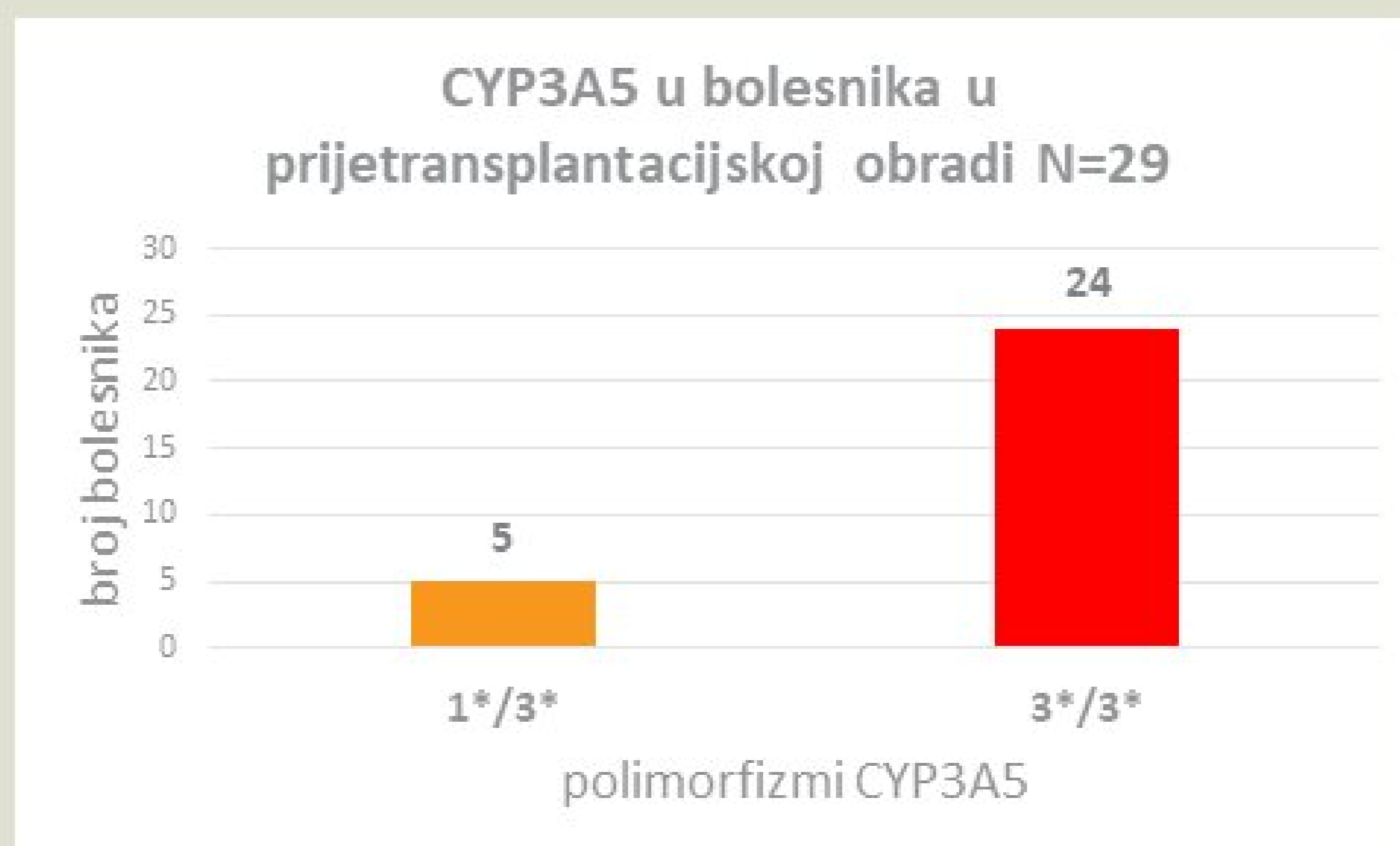
UVOD

- Takrolimus je najčešće upotrebljavan imunosupresiv
- Djeluje kao inhibitor kalcineurina i sprječava aktivaciju limfocita T
- Subterapijska koncentracija takrolimusa može uzrokovati odbacivanje presatka, suprotno tome supratherapijska koncentracija uzrokuje toksičnost i sklonost infekcijama
- Citokrom P450 (CYP) 3A5 glavni je enzim odgovoran za metabolizam takrolimusa
- Pojedinačni nukleotidni polimorfizmi unutar CYP3A5 gena (rs776746; 6986A>G) uzrokuju različitu metaboličku aktivnost enzima te na taj način utječu na koncentraciju lijeka u plazmi. Zamjena A s G dovodi do nastanka stop kodona i ne ekspimiranja funkcionalnog enzima
- Osobe koje su homozigoti AA (označeni kao *1/*1) brzi su metabolizatori takrolimusa, heterozigoti AG (označeni kao *1/*3) oni su intermedijalni metabolizatori homozigoti GG (*3/*3) imaju nefunkcionalni CYP3A5 enzim i pripadaju u spore metabolizatore.

Na temelju povezanosti polimorfizma CYP3A5 s metabolizmom takrolimusa pojedinci s genotipom CYP3A5 *1/*1 ili *1/*3 zahtijevaju veće inicijalne doze za održavanje ciljnih razina lijeka u plazmi (preporuka 0,2 mg/kg/dnevno). Za genotip *3/*3 preporuča se niža inicijalna doza lijeka (0,1 mg/kg/dnevno) kako bi se izbjegle nuspojave. Iskustva našeg centra su u skladu s podacima opisanima u literaturi kao i kliničkoj praksi centara s većim brojem pacijenata nakon bubrežne presadbe u praćenju.

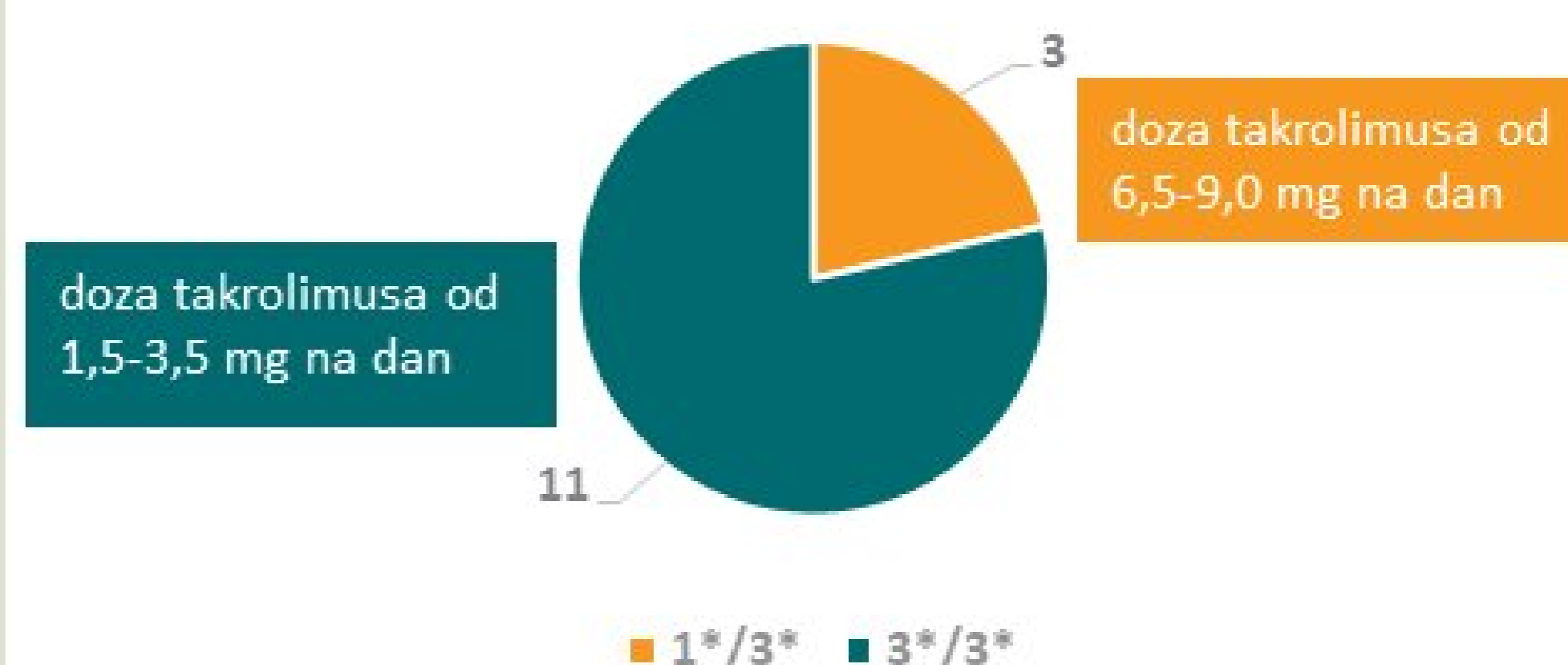
Ispitanici i metode

U Kliničkom bolničkom centru Osijek je u 18 mjeseci u sklopu prijetransplantacijske obrade testirano **29 bolesnika s različitim polimorfizmima CYP3A5** od toga je 15 % (5 bolesnika) imalo genotip *1/*3 - intermedijarni genotip, 83 % (24 primatelja) genotip *3/*3 - spori genotip.



Šest do dvanaest mjeseci nakon presadbe 14 primatelja je na terapiji takrolimusom. **Tri koja su imala alelnu varijantu CYP3A5*1/*1 (brzometabolizirajući genotip)** su trebali veće doze lijeka, u rasponu od 6,5 do 9 mg. Primatelji s alelnom varijantom CYP3A5*3/*3 (njih 11) su trebali manje doze lijeka u rasponu od 1,5 - 3,5 mg dnevno.

Polimorfizam CYP3A5 u transplantiranih bolesnika koji se liječe takrolimusom



ZAKLJUČAK

- Većina lijekova u organizmu se metabolizira putem enzima sustava CYP450
- CYP3A je najzastupljenija izoforma u jetri i sadržava četiri izoforme: CYP3A5, CYP3A7 i CYP3A43
- CYP3A5 u jetri ima glavnu ulogu u metabolizmu takrolimusa, a također važna biotransformacija lijeka se događa i putem CYP450 u sluznici crijeva
- Većina testiranih bolesnika su bili spori metabolizatori (alel CYP3A5 *3*3) koji zahtijevaju manju dozu takrolimusa kako bi se izbjegle supratherapijske koncentracije

1. Lamba J. i sur. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for CYP3A5. Pharmacogenet Genomics. 2012 July ; 22(7): 555–558. doi:10.1097/FPC.0b013e328351d47f.
2. Khan AR. i sur. CYP3A5 gene polymorphisms and their impact on dosage and trough concentration of tacrolimus among kidney transplant patients: a systematic review and meta-analysis. The Pharmacogenomics Journal (2020) 20:553–562 <https://doi.org/10.1038/s41397-019-0144-7>



10. KONGRES HRVATSKOG DRUŠTVA ZA NEFROLOGIJU, DIJALIZU I TRANSPLANTACIJU s međunarodnim sudjelovanjem 12-15. 10. 2023. Hotel International Zagreb