

Význam genetického polymorfizmu enzýmů cytochrómu P450 – část IV. Cytochróm P450 3A4 a 3A5

JANA ĎURICOVÁ, MILAN GRUNDMANN

Ústav klinické farmakologie Lékařské fakulty Ostravské univerzity a Fakultní nemocnice Ostrava

Došlo 31. ledna 2011 / Přijato 11. dubna 2011

SÚHRN

Význam genetického polymorfizmu enzymů cytochrómu P450 – část IV. Cytochróm P450 3A4 a 3A5

Enzymy podrodiny cytochrómu P450 3A představují významnou skupinu enzymů, kterými se metabolizuje více než 50 % všech léčiv. Aktivita těchto enzymů se vyznačuje vysokou interindividuální variabilitou. Cílem této poslední čtvrté části článku je popsat vliv genetického polymorfizmu enzymů CYP3A4 a CYP3A5 na účinek léčiv.

Klíčová slova: cytochróm P450 – genetický polymorfizmu – CYP3A

Čes. slov. Farm., 2011; 60, 276–282

SUMMARY

Clinical significance of cytochrome P450 genetic polymorphism – part IV. Cytochrome P450 3A4 and 3A5

The enzymes of cytochrome P450 3A subfamily are responsible for the metabolism of about 50% of commonly used drugs. High inter-individual variability in the activities of these enzymes has been described. The last fourth part of this review focuses on the influence of genetic polymorphism of CYP3A4 and CYP3A5 enzymes on drug effect.

Key words: cytochrome P450 – genetic polymorphism – CYP3A

Čes. slov. Farm., 2011; 60, 276–282

Má

Podrodina CYP3A

CYP3A podrodina představuje u člověka nejrozšířenější a důležitou skupinu metabolických enzymů, kterou se metabolizuje více než 50 % všech léčiv. CYP3A podrodina pozostává ze 4 členů: CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 a nedávno objeveného CYP3A43 (úloha zatím není jasná, zdá se však, že je exprimovaný hlavně extrahepatálně). CYP3A7 je vyjadrený hlavne počas fetálneho obdobia, nízke hladiny tohto enzymu však boli detekované i v pečeni dospelých ľudí¹⁾. Zo 4 definovaných enzymů CYP3A podrodiny sú CYP3A4 a CYP3A5 hlavnými enzymami zodpovednými za metabolizmus léčiv, majú približne 84% podobnosť v sekvencii aminokyselín a mnoho spoločných substrátov²⁾.

Enzym CYP3A5 sa nachádza len u 10–30 % ľudí v pečeni, pokiaľ je však exprimovaný môže tvoriť až 50 % celkového množstva CYP3A v pečeni³⁾. Doteraz bolo nájdených viac než 40 variantných alií CYP3A4, otázka genetického polymorfizmu u CYP3A4 však nie je jednoznačná (tab. 1). Najviac študovaným polymorfizmom u CYP3A4 je mutácia CYP3A4*1B s frekvenciou výskytu v 3,6 % u belošskej populácie a v 54,6 % u černochovo. Táto mutácia nebola nájdená u Číňanov a Japoncov. Efekt alely CYP3A4*1B na aktivitu CYP3A4 je ale kontroverzný^{4,5)}. Naproti tomu, enzym CYP3A5 je spojený s výskytom určitých variantných alií, u ktorých bol preukázaný podiel na rozdielnej metabolickej aktivite. Variantné alely CYP3A5*3 a *6 sú späté s absenciou funkčného enzymu CYP3A5, ich výskyt je v belošskej

Adresa pro korespondenci:

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

Tab. 1. Aktivita variantných aliel CYP3A4 a CYP3A5 in vivo a výskyt v populácii^{4, 5, 7, 8)}

Alela	Enzymatická aktivita	Frekvencia výskytu v populácii (%)		
		belošská	ázijská	africko-americká
CYP3A4*1	normálna	–	–	–
CYP3A4*1B	znížená?	3,6	0	54,6
CYP3A5*1	normálna	5–15	23	45
CYP3A5*3	takmer žiadna	95	73	27
CYP3A5*6	takmer žiadna	< 0,1	0	8

populácii pomerne vysoký, naopak oveľa nižšie je ich zastúpenie u africkej populácie, ktorá je spojovaná s rýchlejšou elimináciou CYP3A5 substrátov^{6, 7)}.

Imunosupresíva

Najviac prací zaoberajúcich sa polymorfizmom CYP3A sa týka imunosupresívnych látok **cyklosporínu A** a takrolimu. Min a Ellingrod zistili, že orálna clearance cyklosporínu A bola vyššia u CYP3A4*1B homozygotov v porovnaní s CYP3A4*1/*1 (prirodzeným) genotypom. Tieto pozorovania naznačujú vyššiu expresiu CYP3A4 u pacientov nesúcich CYP3A4*1B alelu. Samotní autori však upozorňujú, že štúdia sa týkala 14 zdravých dobrovoľníkov a väčšina z nich bola afrického pôvodu, je preto potreba určitej opatrnosti pri aplikácii týchto výsledkov do klinickej praxe⁹⁾. Hesselink a kol. popisovali vo svojej štúdií farmakokinetiku cyklosporínu A u pacientov s transplantovaným srdcom a ľadvinou. Zistili, že nositelia CYP3A4*1B alely mali síce významnú ale len o 9 % vyššiu orálnu clearance cyklosporínu A v porovnaní s CYP3A4*1 homozygotmi¹⁰⁾. Iné práce nenašli rozdiely v koncentrácii či v clearance cyklosporínu A u pacientov po transplantácii v závislosti na prítomnosti/nepřítomnosti variantnej alely CYP3A4*1B^{11–13)}. Podobne i práce zaoberajúce sa vplyvom CYP3A5 polymorfizmu na farmakokinetiku cyklosporínu A sú značne nejednotné. V práci na zdravých dobrovoľníkoch bola AUC cyklosporínu A významne vyššia a clearance nižšia u homozygotov pre variantnú alelu CYP3A5*3 v porovnaní s homozygotmi pre wild type alelu CYP3A5*1¹⁴⁾. Významný rozdiel medzi CYP3A5 genotypom bol nájdený i u renálne transplantovaných pacientov, pacienti s *3/*3 genotypom mali približne o 30 % vyššie hladiny cyklosporínu A pred užitím vztiahnuté na dávku počas prvého mesiaca po transplantácii¹⁵⁾. Tento rozdiel nebol pozorovaný v ďalších prácach u belošských^{16–18)} a ázijských renálne transplantovaných pacientoch^{19–21)}. Paradoxne opačné výsledky boli publikované v dvoch prácach, kde bola koncentrácia cyklosporínu A pred užitím vyššia a orálna clearance nižšia u CYP3A5 (*1/*1) expresorov^{22, 23)}. U ázijskej populácie bola objavená nová variantná alela CYP3A4*18B s frekvenciou výskytu okolo 30 %²⁴⁾. V štúdiách na zdravých dobrovoľníkoch bola AUC cyklosporínu A významne nižšia a clearance vyššia u homozygotov CYP3A4*18/*18 v porovnaní s heterozygotmi a homozygotmi pre wild type alelu CYP3A4*1^{25, 26)}. Pacienti po renálnej transplantácii s genotypom CYP3A4*1/*1 mali významne vyššie koncentrácie cyklo-

sporínu A pred (o cca 40 %) a za 2 hod. po užití (o cca 20–35 %) vztiahnuté na dávku než pacienti s genotypom CYP3A4*18/*18 v krátkej dobe po transplantácii¹⁵⁾. Štúdií skúmajúcich vplyv CYP3A4 genotypu na farmakodynamiku cyklosporínu A je menej v porovnaní s farmakokinetickými. Retrospektívne i prospektívne práce u belošských pacientov po transplantácii ľadviny nenašli vzťah medzi CYP3A4 genotypom a výskytom biopsiou preukázanej akútnej rejeckie či rozdiel v renálnych funkciách medzi genotypmi^{12, 27)}. Podobné výsledky priniesli i ďalšie štúdie sledujúce vplyv CYP3A5 genotypu na výskyt akútnej rejeckie a na renálne funkcie u transplantovaných pacientov užívajúcich cyklosporín A^{27, 28)}. V nemeckej štúdií zahrnujúcej 399 renálne transplantovaných pacientov s dobou sledovania v priemere 8,6 rokov, mali pacienti s aspoň jednou CYP3A5*1 alelou vyššie celkové prežitie a prežitie po zlyhaní graftu v porovnaní s pacientmi s genotypom CYP3A5*3/*3. Jednou z autorových hypotéz je, že expresia CYP3A5 enzýmu má protektívny charakter v dôsledku ďalšieho podielu na metabolizme cyklosporínu A²⁹⁾.

Výsledky štúdií s **takrolimom** vo vzťahu k CYP3A4 genotypu taktiež nemajú jednoznačné závery. V štúdií Hesselinka a kol. porovnávali koncentráciu takrolimu v krvi medzi homozygotmi a heterozygotmi pre variantnú alelu CYP3A4*1B s genotypom CYP3A4*1/*1. Genotyp CYP3A4*1B viedol k nižším koncentráciám takrolimu v krvi oproti genotypu CYP3A4*1/*1¹³⁾. V ďalšej skupine renálne transplantovaných pacientov mali heterozygoti pre CYP3A4 *1B alelu vyššie dávky takrolimu v porovnaní s homozygotmi pre wild type alelu CYP3A5*1 v rannej dobe po transplantácii, hodnoty farmakokinetických parametrov takrolimu sa však významne nelíšili medzi skupinami³⁰⁾. Pozorovaná korelácia medzi CYP3A4 genotypom a koncentráciou takrolimu by mohla súvisieť s rozdielnou expresiou enzýmu CYP3A5. Prítomnosť CYP3A4*1B alely je spojená s výskytom CYP3A5*1 alely, takže skôr rozdiely v aktivite CYP3A5 než CYP3A4 by mohli vysvetľovať rozdielne požiadavky v dávkovaní takrolimu. Na rozdiel od cyklosporínu presvedčivé údaje boli získané zo štúdií, ktoré sledovali vzťah medzi CYP3A5 polymorfizmom a farmakokinetikou takrolimu u pacientov po transplantácii ľadvín, srdca, pľúc a pečene. Takmer všetky štúdie zaznamenali vyššiu expozíciu takrolimom a potrebu nižšej dávky u pacientov, ktorí boli nositeľmi aspoň jednej CYP3A5*3 variantnej alely. Naopak expresori enzýmu CYP3A5 (genotyp *1/*1) potrebovali vyššie dávky takrolimu (približne dvojnásobné) v porovnaní s non-expre-

sormi CYP3A5 enzýmu (genotyp *3/*3)^{13, 19, 20, 30, 32–36}. Jedinci majúci CYP3A5*1 alelu dosahovali po transplantácii oneskorene cieľové hladiny Tac v krvi v porovnaní s non-expresormi CYP3A5 enzýmu^{37, 38}. Napriek silnej asociácii medzi CYP3A5 polymorfizmom a hladinou takrolimu, nemožno tento vzťah jednoznačne spájať s účinkom takrolimu. CYP3A5 polymorfizmus nemal žiaden vplyv na výskyt biopsiou overenej akútnej rejekcie u pacientov po transplantácii ľadviny a pľúc v nasledujúcich štúdiách^{39–41}. Vyššie riziko akútnej rejekcie u renálne transplantovaných pacientoch bolo pozorované u pacientov heterozygotov a homozygotov pre CYP3A5*1 variantnú alelu v týchto prácach^{42, 43}. Akútna rejekcia sa vyskytla za kratšiu dobu od transplantácie (priemerný čas 7 dní versus 13 dní) u pacientov s genotypom CYP3A5*1/*1 (expresori) v porovnaní s pacientami s genotypom CYP3A5*3/*3³⁷. Vyšší výskyt nefrotoxicity bol nájdený u pacientov, ktorí boli homozygoti pre CYP3A5*3 variantnú alelu (47 % versus 17 %) v štúdií u japonských pacientov po transplantácii pečene⁴⁴. V práci Kuypers a kol. bol vyšší výskyt takrolimom navodenej nefrotoxicity pozorovaný u pacientov s kombináciou genotypu CYP3A4*1/3A5*1 a CYP3A4*1B/3A5*1⁴⁵. Iné práce rozdielny výskyt nefrotoxicity u pacientov užívajúcich takrolimus v závislosti na CYP3A5 genotype nepreukázali^{28, 42, 46}.

Imunosupresívum **sirolimus** je podobne ako inhibítory kalcineurínu substrátom enzýmov cytochrómu P450 3A. Anglicheau a kol. sledovali na skupine 149 renálne transplantovaných pacientov vplyv variantnej alely CYP3A4*1B a CYP3A5*3 na koncentráciu sirolimu tretí mesiac po transplantácii. Pacienti boli rozdelení do troch skupín: 1. skupina pacientov, u ktorých bol sirolimus užívaný v režime spolu s inhibítorm kalcineurínu; 2. pacienti, u ktorých bol sirolimus užívaný v režime bez inhibítora kalcineurínu a 3. skupina pacientov, u ktorých došlo k prevedeniu na sirolimus z dôvodu suspektnej kalcineurínovej nefrotoxicity. Významná asociácia bola pozorovaná iba v tretej skupine pacientov, kde pacienti majúci alelu CYP3A4*1B alebo CYP3A5*1 vyžadovali významne vyššie dávky sirolimu, aby dosiahli adekvátne koncentrácie v krvi⁴⁷. Tieto výsledky boli potvrdené i ďalšími prácami, kde pacienti, ktorí exprimovali enzým CYP3A5 (nositelia aspoň 1 variantnej alely CYP3A5*1) mali významne vyššiu clearance a nižšie hladiny sirolimu a potrebovali vyššie dávky sirolimu v porovnaní s pacientmi s genotypom CYP3A5*3/*3^{48–51}. Všetci pacienti dostávali sirolimus v režime bez inhibítora kalcineurínu. Naopak, v kohorte 85 pacientov po transplantácii ľadviny autori nenašli rozdiel v koncentrácii a dávke sirolimu medzi expresormi a non-expresormi enzýmu CYP3A5⁵².

Benzodiazepíny

Enzým CYP3A sa podieľa na tvorbe 2 hlavných metabolitov midazolamu, 1'-hydroxymidazolamu a 4-hydroxymidazolamu, kde prvý z nich je tvorený hlavne prostredníctvom formy CYP3A5⁵³. Výsledky prác zaoberajúcich sa vplyvom CYP3A5 genotypu na farmakokinetiku midazolamu nie sú jednotné. *In vitro* štúdie

preukázali zvýšenú clearance midazolamu u nositeľov aspoň jednej alely CYP3A5*1 v porovnaní s nositeľmi 2 variantných aleliel CYP3A5*3^{54, 55}. Priemerne 1,3-násobne a 1,7-násobne vyššia clearance midazolamu bola pozorovaná u nositeľov aspoň 1 alely CYP3A5*1 v dvoch *in vivo* štúdiách u onkologických pacientov, ktorým bol midazolam podaný ako substrátová látka^{56, 57}. Iné *in vivo* štúdie na zdravých dobrovoľníkoch naopak nenašli významné rozdiely vo farmakokinetike midazolamu medzi CYP3A genotypovými skupinami^{58–61}. Podobne nebol rozdiel vo farmakokinetike a účinku midazolamu zaznamenaný ani u pacientov, ktorým bol midazolam aplikovaný v rámci sedácie na jednotke intenzívnej starostlivosti⁶². Enzým CYP3A4 sa v hlavnej miere podieľa na tvorbe 4-hydroxyalprazolamu, tvorba α -hydroxyalprazolamu je sprostredkovaná hlavne enzýmom CYP3A5⁶³. Park a kol. študovali efekt CYP3A5 genotypu na farmakokinetiku alprazolamu u zdravých dobrovoľníkov po užití jednorázovej dávky. Priemerná koncentrácia a AUC alprazolamu bola významne vyššia u homozygotov pre variantnú alelu CYP3A5*3 v porovnaní s nositeľmi aspoň jednej alely CYP3A5*1⁶⁴.

Statíny

Prítomnosť variantnej CYP3A alely bola študovaná i v spojení s hypolipidemickým účinkom statínov, no výsledky prací sú dosť rozporuplné. Jedinci, ktorí exprimovali enzým CYP3A (CYP3A5*1/*1), mali významne nižšiu AUC a vyššiu clearance simvastatínu v porovnaní s non-expresormi enzýmu (CYP3A5*3/*3)⁶⁵. V práci Kivistö a kol. sledovali vplyv exprese enzýmu CYP3A5 na hypolipidemickú odpoveď u pacientov užívajúcich atorvastatín, lovastatín a simvastatín. Po 1 roku liečby bola priemerná celková koncentrácia cholesterolu a LDL-cholesterolu u CYP3A5 expresorov o 23 %, resp. 24 % vyššia v porovnaní s non-expresormi⁶⁶. V ďalšej práci nebola nájdená významná asociácia medzi prítomnosťou/neprítomnosťou variantných aleliel CYP3A5*3 a CYP3A4*1B a účinkom a tolerabilitou simvastatínu⁶⁷. V práci Willrich a kol. bola alela CYP3A5*3A spojovaná naopak s nižším hypolipidemickým účinkom atorvastatínu⁶⁸. Vyššie hladiny LDL-cholesterolu boli taktiež nájdené u pacientov, ktorí boli homozygoti pre variantnú alelu CYP3A4*1B, avšak rozdiely v absolútnej zmene LDL-cholesterolu neboli štatisticky významné⁶⁹. Frekvencia CYP3A5*3 variantnej alely bola zrovnateľná medzi pacientmi užívajúcimi atorvastatín, u ktorých sa objavili či neobjavili nežiaduce účinky (svalová bolesť, elevácia kreatinínázy). Avšak závažnosť svalového poškodenia bola vyššia u homozygotov pre variantnú alelu CYP3A5*3⁷⁰.

Inhibítory HIV proteázy

Subrodina cytochrómu CYP3A sa podieľa na metabolizme inhibítorov HIV proteázy. Prítomnosť CYP3A5 genotypu bola sledovaná u farmakokinetiky antivirotika saquinaviru. Fröhlich a kol. nepozorovali rozdiely vo farmakokinetike saquinaviru (t_{max} , c_{max} , AUC a $t_{1/2}$) medzi homozygotmi a heterozygotmi pre variantú alelu

Tab. 2. Příklady substrátov, inhibítorov a induktorov enzýmu CYP3A⁷⁸⁻⁸⁰

Substráty CYP3A	Inhibítory	Induktory
alprazolam	amiodaron	efavirenz
amiodaron	aprepitant	fenobarbital
aprepitant	azolové antimykotiká	fentyoín
atorvastatín	cimetidín	glukokortikoidy
cyklosporín	diltiazem	karbamazepín
dexametazón	erytromycín	ľubovník bodkovaný
domperidon	grapefruitová šťava	nevirapín
donepezil	indinavir	primidon
erlotinib	klaritromycín	rifampicín
etinylestradiol	metronidazol	
fentanyl	nefazodon	
hydrokortizon	nelfinavir	
imatinib	verapamil	
inhibítory proteáz		
kalciové blokátory		
karbamazepín		
klaritromycín		
lapatinib		
lovastatín		
midazolam		
nilotinib		
sildenafil		
simvastatín		
sirolimus		
sorafenib		
sufentanyl		
sunitinib		
takrolimus		
zolpidem		

CYP3A5*3, našli však významný rozdiel v 24-hodinovom metabolickom pomere saquinaviru k jeho hydroxy metabolitom M2 a M3 v moči medzi sledovanými genotypovými skupinami⁷¹). Takmer dvojnásobne vyššia clearance saquinaviru bola nájdená v práci u 6 zdravých dobrovoľníkov exprimujúcich enzým CYP3A5 (homozygoti pre variantnú alelu CYP3A5*1) v porovnaní s jedincami, ktorí tento enzým neexprimovali⁷²). Trend k nižšej expozícii saquinaviru u jedincov exprimujúcich enzým CYP3A5 (medián AUC₀₋₂₄ o 34 % nižší) bol pozorovaný v práci Josephson a kol., títo jedinci mali tiež významne nižší metabolický pomer saquinavir/M2+M3⁷³). Treba však podotknúť, že sa saquinavir z dôvodu nízkej dostupnosti, na základe doporučovaných režimov podáva výhradne v kombinácii s ritonavírom (booster, inhibítor CYP3A), pozorované rozdiely v kinetike samotného saquinaviru medzi genotypovými skupinami v hore uvedených prácach, by sa po pridaní ritonaviru mohli významne znížiť. To potvrdzuje práca Solasa a kol., v ktorej bola clearance ďalšieho inhibítora HIV proteázy indinaviru o 31 % nižšia u pacien-

tov majúcich genotyp CYP3A5*3/*3 (non-expresori enzýmu), po pridaní ritonaviru sa rozdiely medzi skupinami stratili⁷⁴). Významne nižšie hladiny (C_{max}) indinaviru pretrvávali u pacientov s genotypom CYP3A4*1B/*1B i po pridaní ritonaviru, avšak bez významného klinického efektu⁷⁵). V retrospektívnej štúdiu u 33 pacientov užívajúcich indinavir v kombinácii so zidovudinom a lamivudinom, mali expresori enzýmu CYP3A5 (nositelia aspoň jednej CYP3A5*1 alely) o 44 % vyššiu clearance indinaviru v porovnaní s pacientami non-expresormi⁷⁶). Významne vyššia clearance (1,39-krát) a približne polovičná koncentrácia (C_{min}) bola pozorovaná u ďalšieho inhibítora HIV proteázy atazanaviru v skupine ne-afrických američanov, ktorí boli nositelia aspoň 1 alely CYP3A5*1 (expresori). Po pridaní ritonaviru k atazanaviru sa rozdiely medzi skupinami znížili, avšak medzi mužmi ne-afrického pôvodu stále pretrvávali⁷⁷).

ZÁVER

Enzýmy podrodiny cytochrómu P450 3A majú významný podiel na biotransformácii mnohých liečiv. Aktivita týchto enzýmov je značne variabilná. Význam genetického polymorfizmu je u enzýmu CYP3A4 otáznym. Naopak vplyv polymorfizmu enzýmu CYP3A5 sa zdá byť u niektorých liečiv významný. Negenetické faktory však naďalej zohrávajú na variabilnej aktivite týchto enzýmov významnú úlohu.

LITERATÚRA

- Schuetz J. D., Kauma S., Guzelian P. S.:** Identification of the fetal liver cytochrome CYP3A7 in human endometrium and placenta. *J. Clin. Invest.* 1993; 92, 1018–1024.
- Cotreau M. M., von Moltke L. L., Greenblatt D. J.:** The influence of age and sex on the clearance of cytochrome P450 3A substrates. *Clin. Pharmacokinet.* 2005; 44, 33–60.
- King B. P., Leathart J. B., Mutch E., Williams F. M., Daly A. K.:** CYP3A5 phenotype–genotype correlations in a British population. *J. Clin. Pharmacol.* 2003; 55, 625–629.
- García-Martín E., Martínez C., Pizzaro R. M., García-Gamito F. J., Gullsten H., Raunio H., Agúndez J. A.:** CYP3A4 variant alleles in white individuals with low CYP3A4 enzyme activity. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2002; 71, 196–204.
- Westlind-Johnsson A., Hermann R., Huennemeyer A., Hauns B., Lahu G., Nassr N., Zech K., Ingelman-Sundberg M., von Richter O.:** Identification and characterization of CYP3A4*20, a novel rare CYP3A4 allele without functional activity. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2006; 79, 339–349.
- Huang W., Lin Y. S., McConn D. J., Calamia J. C., Totah R. A., Isoherranen N., Glodowski M., Thummel K. E.:** Evidence of significant contribution

- from CYP3A5 to hepatic drug metabolism. *Drug. Metab. Dispos.* 2004; 32, 1434–1445.
7. **van Schaik R. H., van der Heiden I. P., van den Anker J., Lindemans J.:** CYP3A5 variant allele frequencies in Dutch Caucasians. *Clin. Chem.* 2002; 48, 1668–1671.
 8. **Daly A. K.:** Significance of the minor cytochrome P450 3A isoforms. *Clin. Pharmacokinet.* 2006; 45, 13–31.
 9. **Min D. I., Ellingrod V. L.:** Association of the CYP3A4*1B 5'-flanking region polymorphism with cyclosporine pharmacokinetics in healthy subjects. *Ther. Drug. Monit.* 2003; 25, 305–309.
 10. **Hesselink D. A., van Gelder T., van Schaik R. H., Balk A. H., van der Heiden I. P., van Dam T., van der Werf M., Weimar W., Mathot R. A.:** Population pharmacokinetics of cyclosporine in kidney and heart transplant recipients and the influence of ethnicity and genetic polymorphisms in the MDR-1, CYP3A4, and CYP3A5 genes. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2004; 76, 545–556.
 11. **Rivory L. P., Qin H., Clarke S. J., Eris J., Duggin G., Ray E., Trent R. J., Bishop J. F.:** Frequency of cytochrome P450 3A4 variant genotype in transplant population and lack of association with cyclosporin clearance. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2000; 56, 395–398.
 12. **von Ahesen N., Richter M., Grupp C., Ringe B., Oellerich M., Armstrong V. W.:** No influence of the MDR-1 C3435T polymorphism or a CYP3A4 promoter polymorphism (CYP3A4-V allele) on dose-adjusted cyclosporin A trough concentrations or rejection incidence in stable renal transplant recipients. *Clin. Chem.* 2001; 47, 1048–1052.
 13. **Hesselink D. A., van Schaik R. H., van der Heiden I. P., van der Werf M., Gregoor P. J., Lindemans J., Weimar W., van Gelder T.:** Genetic polymorphisms of the CYP3A4, CYP3A5, and MDR-1 genes and pharmacokinetics of the calcineurin inhibitors cyclosporine and tacrolimus. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2003; 74, 245–254.
 14. **Min D. I., Ellingrod V. L., Marsh S., McLeod H.:** CYP3A5 polymorphism and the ethnic differences in cyclosporine pharmacokinetics in healthy subjects. *Ther. Drug. Monit.* 2004; 26, 524–528.
 15. **Qiu X. Y., Jiao Z., Zhang M., Zhong L. J., Liang H. Q., Ma C. L., Zhang L., Zhong M. K.:** Association of MDR1, CYP3A4*18B, and CYP3A5*3 polymorphisms with cyclosporine pharmacokinetics in Chinese renal transplant recipients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2008; 64, 1069–1084.
 16. **Anglicheau D., Thervet E., Etienne I., Hurault De Ligny B., Le Meur Y., Touchard G., Büchler M., Laurent-Puig P., Tregouet D., Beaune P., Daly A., Legendre C., Marquet P.:** CYP3A5 and MDR1 genetic polymorphisms and cyclosporine pharmacokinetics after renal transplantation. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2004; 75, 422–433.
 17. **Fredericks S., Jorga A., MacPhee I. A., Reboux S., Shiferaw E., Moreton M., Carter N. D., Holt D. W., Johnston A.:** Multi-drug resistance gene-1 (MDR-1) haplotypes and the CYP3A5*1 genotype have no influence on cyclosporin dose requirements as assessed by C0 or C2 measurements. *Clin. Transplant.* 2007; 21, 252–257.
 18. **Press R. R., Ploeger B. A., den Hartigh J., van der Straaten T., van Pelt H., Danhof M., de Fijter H., Guchelaar H. J.:** Explaining variability in cyclosporin exposure in adult kidney transplant recipients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2010; 66, 579–590.
 19. **Zhao Y., Song M., Guan D., Bi S., Meng J., Li Q., Wang W.:** Genetic polymorphisms of CYP3A5 genes and concentration of the cyclosporine and tacrolimus. *Transplant. Proc.* 2005; 37, 178–181.
 20. **Loh P. T., Lou H. X., Zhao Y., Chin Y. M., Vathsala A.:** Significant impact of gene polymorphisms on tacrolimus but not cyclosporine dosing in Asian renal transplant recipients. *Transplant. Proc.* 2008; 40, 1690–1695.
 21. **Wang Y., Wang C., Li J., Zhu G., Chen X., Bi H., Huang M.:** Effect of genetic polymorphisms of CYP3A5 and MDR1 on cyclosporine concentration during the early stage after renal transplantation in Chinese patients co-treated with diltiazem. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2009; 65, 239–247.
 22. **Chu X. M., Hao H. P., Wang G. J., Guo L. Q., Min P. Q.:** Influence of CYP3A5 genetic polymorphism on cyclosporine A metabolism and elimination in Chinese renal transplant recipients. *Acta. Pharmacol. Sin.* 2006; 27, 1504–1508.
 23. **Yates C. R., Zhang W., Song P., Li S., Gaber A. O., Kotb M., Honaker M. R., Alloway R. R., Meibohm B.:** The effect of CYP3A5 and MDR1 polymorphic expression on cyclosporine oral disposition in renal transplant patients. *J. Clin. Pharmacol.* 2003; 43, 555–564.
 24. **Fukushima-Uesaka H., Saito Y., Watanabe H., Shiseki K., Saeki M., Nakamura T., Kurose K., Sai K., Komamura K., Ueno K., Kamakura S., Kitakaze M., Hanai S., Nakajima T., Matsumoto K., Saito H., Goto Y., Kimura H., Katoh M., Sugai K., Minami N., Shirao K., Tamura T., Yamamoto N., Minami H., Ohtsu A., Yoshida T., Saijo N., Kitamura Y., Kamatani N., Ozawa S., Sawada J.:** Haplotypes of CYP3A4 and their close linkage with CYP3A5 haplotypes in a Japanese population. *Hum. Mutat.* 2004; 23, 1–5.
 25. **Hu Y. F., Tu J. H., Tan Z. R., Liu Z. Q., Zhou G., He J., Wang D., Zhou H. H.:** Association of CYP3A4*18B polymorphisms with the pharmacokinetics of cyclosporine in healthy subjects. *Xenobiotica.* 2007; 37, 315–327.
 26. **Zeng Y., He Y. J., He F. Y., Fan L., Zhou H. H.:** Effect of bifendate on the pharmacokinetics of cyclosporine in relation to the CYP3A4*18B genotype in healthy subjects. *Acta. Pharmacol. Sin.* 2009; 30, 478–484.
 27. **Grinyó J., Vanrenterghem Y., Nashan B., Vincenti F., Ekberg H., Lindpaintner K., Rashford M., Nasmyth-Miller C., Voulgari A., Spleiss O., Truman M., Essioux L.:** Association of four DNA polymorphisms with acute rejection after kidney transplantation. *Transpl. Int.* 2008; 21, 879–891.
 28. **Klauke B., Wirth A., Zittermann A., Bohms B., Tenderich G., Körfer R., Milting H.:** No association between single nucleotide polymorphisms and the development of nephrotoxicity after orthotopic heart transplantation. *J. Heart. Lung. Transplant.* 2008; 27, 741–745.
 29. **Kreutz R., Bolbrinker J., van der Sman-de Beer F., Boeschoten E. W., Dekker F. W., Kain S., Martus P., Sietmann A., Friedrichs F., Stoll M., Offermann G., Beige J.:** CYP3A5 genotype is associated with longer patient survival after kidney transplantation and long-term treatment with cyclosporine. *Pharmacogenomics. J.* 2008; 8, 416–422.
 30. **Op den Buijsch R. A., Christiaans M. H., Stolk L. M., de Vries J. E., Cheung C. Y., Undre N. A., van Hooff J. P., van Dieijen-Visser M. P.:** Tacrolimus pharmacokinetics and pharmacogenetics: influence of adenosine triphosphate-binding cassette B1 (ABCB1) and cytochrome (CYP) 3A polymorphisms. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2007; 21, 427–435.
 31. **Macphee I. A., Fredericks S., Tai T., Syrris P., Carter N. D., Johnston A., Goldberg L., Holt D. W.:** Tacrolimus pharmacogenetics: polymorphisms associated with expression of cytochrome p4503A5 and

- P-glycoprotein correlate with dose requirement. *Transplantation*. 2002; 74, 1486–1489.
32. **Zheng H., Webber S., Zeevi A., Schuetz E., Zhang J., Bowman P., Boyle G., Law Y., Miller S., Lamba J., Burckart G. J.:** Tacrolimus dosing in pediatric heart transplant patients is related to CYP3A5 and MDR1 gene polymorphisms. *Am. J. Transplant.* 2003; 3, 477–483.
 33. **Thervet E., Anglicheau D., King B., Schlageter M. H., Cassinat B., Beaune P., Legendre C., Daly A. K.:** Impact of cytochrome p450 3A5 genetic polymorphism on tacrolimus doses and concentration-to-dose ratio in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2003; 76, 1233–1235.
 34. **Zheng H., Zeevi A., Schuetz E., Lamba J., McCurry K., Griffith B. P., Webber S., Ristich J., Dauber J., Iacono A., Grgurich W., Zaldonis D., McDade K., Zhang J., Burckart G. J.:** Tacrolimus dosing in adult lung transplant patients is related to cytochrome P4503A5 gene polymorphism. *J. Clin. Pharmacol.* 2004; 44, 135–140.
 35. **Yu S., Wu L., Jin J., Yan S., Jiang G., Xie H., Zheng S.:** Influence of CYP3A5 gene polymorphisms of donor rather than recipient to tacrolimus individual dose requirement in liver transplantation. *Transplantation*. 2006; 81, 46–51.
 36. **Katsakiori P. F., Papapetrou E. P., Sakellaropoulos G. C., Goumenos D. S., Nikiforidis G. C., Flordellis C. S.:** Factors affecting the long-term response to tacrolimus in renal transplant patients: pharmacokinetic and pharmacogenetic approach. *Int. J. Med. Sci.* 2010; 7, 94–100.
 37. **MacPhee I. A., Fredericks S., Tai T., Syrris P., Carter N. D., Johnston A., Goldberg L., Holt D. W.:** The influence of pharmacogenetics on the time to achieve target tacrolimus concentrations after kidney transplantation. *Am. J. Transplant.* 2004; 4, 914–919.
 38. **Zhang X., Liu Z. H., Zheng J. M., Chen Z. H., Tang Z., Chen J. S., Li L. S.:** Influence of CYP3A5 and MDR1 polymorphisms on tacrolimus concentration in the early stage after renal transplantation. *Clin. Transplant.* 2005; 19, 638–643.
 39. **Hesselink D. A., van Schaik R. H., van Agteren M., de Fijter J. W., Hartmann A., Zeier M., Budde K., Kuypers D. R., Pisarski P., Le Meur Y., Mamelok R. D., van Gelder T.:** CYP3A5 genotype is not associated with a higher risk of acute rejection in tacrolimus-treated renal transplant recipients. *Pharmacogenet. Genomics.* 2008; 18, 339–348.
 40. **Roy J. N., Barama A., Poirier C., Vinet B., Roger M.:** Cyp3A4, Cyp3A5, and MDR-1 genetic influences on tacrolimus pharmacokinetics in renal transplant recipients. *Pharmacogenet. Genomics.* 2006; 16, 659–665.
 41. **Zheng H. X., Zeevi A., McCurry K., Schuetz E., Webber S., Ristich J., Zhang J., Iacono A., Dauber J., McDade K., Zaldonis D., Lamba J., Burckart G. J.:** The impact of pharmacogenomic factors on acute persistent rejection in adult lung transplant patients. *Transpl. Immunol.* 2005; 14, 37–42.
 42. **Ferraresso M., Tirelli A., Ghio L., Grillo P., Martina V., Torresani E., Edefonti A.:** Influence of the CYP3A5 genotype on tacrolimus pharmacokinetics and pharmacodynamics in young kidney transplant recipients. *Pediatr. Transplant.* 2007; 11, 296–300.
 43. **Quteineh L., Verstuyft C., Furlan V., Durrbach A., Letierce A., Ferlicot S., Taburet A. M., Charpentier B., Becquemont L.:** Influence of CYP3A5 genetic polymorphism on tacrolimus daily dose requirements and acute rejection in renal graft recipients. *Basic. Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2008; 103, 546–552.
 44. **Fukudo M., Yano I., Yoshimura A., Masuda S., Uesugi M., Hosohata K., Katsura T., Ogura Y., Oike F., Takada Y., Uemoto S., Inui K.:** Impact of MDR1 and CYP3A5 on the oral clearance of tacrolimus and tacrolimus-related renal dysfunction in adult living-donor liver transplant patients. *Pharmacogenet. Genomics.* 2008; 18, 413–423.
 45. **Kuypers D. R., de Jonge H., Naesens M., Lerut E., Verbeke K., Vanrenterghem Y.:** CYP3A5 and CYP3A4 but not MDR1 single-nucleotide polymorphisms determine long-term tacrolimus disposition and drug-related nephrotoxicity in renal recipients. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2007; 82, 711–725.
 46. **Woodahl E. L., Hingorani S. R., Wang J., Guthrie K. A., McDonald G. B., Batchelder A., Li M., Schoch H. G., McCune J. S.:** Pharmacogenomic associations in ABCB1 and CYP3A5 with acute kidney injury and chronic kidney disease after myeloablative hematopoietic cell transplantation. *Pharmacogenomics. J.* 2008; 8, 248–255.
 47. **Anglicheau D., Le Corre D., Lechaton S., Laurent-Puig P., Kreis H., Beaune P., Legendre C., Thervet E.:** Consequences of genetic polymorphisms for sirolimus requirements after renal transplant in patients on primary sirolimus therapy. *Am. J. Transplant.* 2005; 5, 595–603.
 48. **Djebli N., Rousseau A., Hoizey G., Rerolle J. P., Toupance O., Le Meur Y., Marquet P.:** Sirolimus population pharmacokinetic/pharmacogenetic analysis and bayesian modelling in kidney transplant recipients. *Clin. Pharmacokinet.* 2006; 45, 1135–1148.
 49. **Le Meur Y., Djebli N., Szelag J. C., Hoizey G., Toupance O., Rerolle J.P., Marquet P.:** CYP3A5*3 influences sirolimus oral clearance in de novo and stable renal transplant recipients. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2006; 80, 51–60.
 50. **Miao L. Y., Huang C. R., Hou J. Q., Qian M. Y.:** Association study of ABCB1 and CYP3A5 gene polymorphisms with sirolimus trough concentration and dose requirements in Chinese renal transplant recipients. *Biopharm. Drug. Dispos.* 2008; 29, 1–5.
 51. **Lukas J. C., Calvo R., Zografidis A., Ortega I., Suárez E.:** Simulation of sirolimus exposures and population variability immediately post renal transplantation: importance of the patient's CYP3A5 genotype in tailoring treatment. *Biopharm. Drug. Dispos.* 2010; 31, 129–137.
 52. **Mourad M., Mourad G., Wallemacq P., Garrigue V., Van Bellingen C., van Kerckhove V., De Meyer M., Malaise J., Eddour D. C., Lison D., Squifflet J. P., Haufroid V.:** Sirolimus and tacrolimus trough concentrations and dose requirements after kidney transplantation in relation to CYP3A5 and MDR1 polymorphisms and steroids. *Transplantation* 2005; 80, 977–984.
 53. **Wandel C., Böcker R., Böhner H., Browne A., Rügheimer E., Martin E.:** Midazolam is metabolized by at least three different cytochrome P450 enzymes. *Br. J. Anaesth.* 1994; 73, 658–661.
 54. **Kuehl P., Zhang J., Lin Y., Lamba J., Assem M., Schuetz J., Watkins P. B., Daly A., Wrighton S. A., Hall S. D., Maurel P., Relling M., Brimer C., Yasuda K., Venkataraman R., Strom S., Thummel K., Boguski M.S., Schuetz E.:** Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat. Genet.* 2001; 27, 383–391.
 55. **Lin Y. S., Dowling A. L., Quigley S. D., Farin F. M., Zhang J., Lamba J., Schuetz E. G., Thummel K. E.:** Co-regulation of CYP3A4 and CYP3A5 and contribution

- to hepatic and intestinal midazolam metabolism. *Mol. Pharmacol.* 2002; 62, 162–172.
56. **Goh B. C., Lee S. C., Wang L. Z., Fan L., Guo J. Y., Lamba J., Schuetz E., Lim R., Lim H. L., Ong A. B., Lee H. S.:** Explaining interindividual variability of docetaxel pharmacokinetics and pharmacodynamics in Asians through phenotyping and genotyping strategies. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20, 3683–3690.
 57. **Wong M., Balleine R. L., Collins M., Liddle C., Clarke C. L., Gurney H.:** CYP3A5 genotype and midazolam clearance in Australian patients receiving chemotherapy. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2004; 75, 529–538.
 58. **Shih P. S., Huang J. D.:** Pharmacokinetics of midazolam and 1'-hydroxymidazolam in Chinese with different CYP3A5 genotypes. *Drug. Metab. Dispos.* 2002; 30, 1491–1496.
 59. **Eap C. B., Buclin T., Hustert E., Bleiber G., Golay K. P., Aubert A. C., Baumann P., Telenti A., Kerb R.:** Pharmacokinetics of midazolam in CYP3A4- and CYP3A5-genotyped subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2004; 60, 231–236.
 60. **Tomalik-Scharte D., Doroshenko O., Kirchheiner J., Jetter A., Lazar A., Klaassen T., Frank D., Wyen C., Fätkenheuer G., Fuhr U.:** No role for the CYP3A5*3 polymorphism in intestinal and hepatic metabolism of midazolam. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2008; 64, 1033–1035.
 61. **Miao J., Jin Y., Marunde R. L., Kim S., Quinney S., Radovich M., Li L., Hall S. D.:** Association of genotypes of the CYP3A cluster with midazolam disposition in vivo. *Pharmacogenomics. J.* 2009; 9, 319–326.
 62. **Fromm M. F., Schwilden H., Bachmakov I., König J., Bremer F., Schüttler J.:** Impact of the CYP3A5 genotype on midazolam pharmacokinetics and pharmacodynamics during intensive care sedation. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2007; 63, 1129–1133.
 63. **Hirota N., Ito K., Iwatsubo T., Green C. E., Tyson C. A., Shimada N., Suzuki H., Sugiyama Y.:** In vitro/in vivo scaling of alprazolam metabolism by CYP3A4 and CYP3A5 in humans. *Biopharm. Drug. Dispos.* 2001; 22, 53–71.
 64. **Park J. Y., Kim K. A., Park P. W., Lee O. J., Kang D. K., Shon J. H., Liu K. H., Shin J. G.:** Effect of CYP3A5*3 genotype on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of alprazolam in healthy subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2006; 79, 590–599.
 65. **Kim K. A., Park P. W., Lee O. J., Kang D. K., Park J. Y.:** Effect of polymorphic CYP3A5 genotype on the single-dose simvastatin pharmacokinetics in healthy subjects. *J. Clin. Pharmacol.* 2007; 47, 87–93.
 66. **Kivistö K. T., Niemi M., Schaeffeler E., Pitkälä K., Tilvis R., Fromm M. F., Schwab M., Eichelbaum M., Strandberg T.:** Lipid-lowering response to statines is affected by CYP3A5 polymorphism. *Pharmacogenetics* 2004; 14, 523–525.
 67. **Fiegenbaum M., da Silveira F. R., Van der Sand C. R., Van der Sand L. C., Ferreira M. E., Pires R. C., Hutz M. H.:** The role of common variants of ABCB1, CYP3A4, and CYP3A5 genes in lipid-lowering efficacy and safety of simvastatin treatment. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2005; 78, 551–558.
 68. **Willrich M. A., Hirata M. H., Genvigir F. D., Arazi S. S., Rebecchi I. M., Rodrigues A. C., Bernik M. M., Dorea E. L., Bertolami M. C., Faludi A. A., Hirata R. D.:** CYP3A53A allele is associated with reduced lowering-lipid response to atorvastatin in individuals with hypercholesterolemia. *Clin. Chim. Acta.* 2008; 398,15–20.
 69. **Kajinami K., Brousseau M. E., Ordovas J. M., Schaefer E. J.:** CYP3A4 genotypes and plasma lipoprotein levels before and after treatment with atorvastatin in primary hypercholesterolemia. *Am. J. Cardiol.* 2004; 93, 104–107.
 70. **Wilke R. A., Moore J. H., Burmester J. K.:** Relative impact of CYP3A genotype and concomitant medication on the severity of atorvastatin-induced muscle damage. *Pharmacogenet. Genomics.* 2005; 15, 415–421.
 71. **Fröhlich M., Hoffmann M. M., Burhenne J., Mikus G., Weiss J., Haefeli W. E.:** Association of the CYP3A5 A6986G (CYP3A5*3) polymorphism with saquinavir pharmacokinetics. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2004; 58, 443–444.
 72. **Mouly S. J., Matheny C., Paine M. F., Smith G., Lamba J., Lamba V., Pusek S. N., Schuetz E. G., Stewart P. W., Watkins P. B.:** Variation in oral clearance of saquinavir is predicted by CYP3A5*1 genotype but not by enterocyte content of cytochrome P450 3A5. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2005; 78, 605–618.
 73. **Josephson F., Allqvist A., Janabi M., Sayi J., Aklilu E., Jande M., Mahindi M., Burhenne J., Bottiger Y., Gustafsson L. L., Haefeli W. E., Bertilsson L.:** CYP3A5 genotype has an impact on the metabolism of the HIV protease inhibitor saquinavir. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2007; 81, 708–712.
 74. **Solas C., Simon N., Drogoul M. P., Quaranta S., Frixon-Marin V., Bourgarel-Rey V., Brunet C., Gastaut J. A., Durand A., Lacarelle B., Poizat-Martin I.:** Minimal effect of MDR1 and CYP3A5 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of indinavir in HIV-infected patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2007; 64, 353–362.
 75. **Bertrand J., Treluyer J. M., Panhard X., Tran A., Auleley S., Rey E., Salmon-Céron D., Duval X., Mentré F.; COPHAR2-ANRS 111 Study Group:** Influence of pharmacogenetics on indinavir disposition and short-term response in HIV patients initiating HAART. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2009; 65, 667–678.
 76. **Anderson P. L., Lamba J., Aquilante C. L., Schuetz E., Fletcher C. V.:** Pharmacogenetic characteristics of indinavir, zidovudine, and lamivudine therapy in HIV-infected adults: a pilot study. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* 2006; 42, 441–449.
 77. **Anderson P. L., Aquilante C. L., Gardner E. M., Predhomme J., McDaneld P., Bushman L. R., Zheng J. H., Ray M., MaWhinney S.:** Atazanavir pharmacokinetics in genetically determined CYP3A5 expressors versus non-expressors. *J. Antimicrob. Chemother.* 2009; 64, 1071–1079.
 78. **P450 Drug Interaction Table.** <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/table.aspx> (17. 5. 2011)
 79. **Suchopár, J., Buršík, J., Mach, R., Prokeš, M.:** *Kompodium lékových interakcí. 1. vyd. InfoPharm* 2005.
 80. **Baxter, K., Davis, M., Driver, S. (eds.)** *Stockley's drug interactions*, 8th ed. Suffolk. Pharmaceuticals Press 2008.