

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
БИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ
Кафедра генетики

АРХИПЕНКО
Диана Сергеевна

ОЦЕНКА ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ
ПОЛИМОРФНОГО ЛОКУСА ГЕНА CYP1A2*F (RS762551)
КАК ФАКТОРА РИСКА ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ
ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Аннотация к дипломной работе

Научный руководитель:
кандидат биологических наук,
И.М. Голоенко

Минск, 2020

РЕФЕРАТ

Дипломная работа включает: страниц — 53, рисунков — 13, таблиц — 14, приложений — 3, источников — 51.

ЭКСТРАПИРАМИДНЫЕ ПОБОЧНЫЕ НАРУШЕНИЯ, АКАТИЗИЯ, ПАРКИНСОНИЗМ, АНТИПСИХОТИКИ, ГЕН CYP1A2, ШИЗОФРЕНИЯ, АНТИПСИХОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ШИЗОФРЕНИИ.

Объект исследования: полиморфный локус RS762551 гена CYP1A2.

Цель: оценка фармакогенетической значимости полиморфного локуса гена CYP1A2*F (rs762551) как фактора риска экстрапирамидных осложнений при антипсихотической терапии.

Методы: молекулярно-генетические методы (выделение ДНК, полимеразная цепная реакция, электрофорез в агарозном геле, рестрикционный анализ, генотипирование), статистические методы обработки и анализа данных.

CYP1A2 относится к семейству цитохромов P450, суперсемейству ферментов. Белки цитохромов P450 — это монооксигеназы, которые катализируют множество биохимических реакций, принимающих участие в метаболизме лекарственных препаратов, синтезе холестерина, стероида и других липидов. Необходимо корректировать дозировку ЛС, опираясь на генетическую карту пациента, чтобы достичь оптимального результата.

Были определены частоты встречаемости генотипов полиморфного локуса гена CYP1A2 как отдельно, так и в комбинации с генотипами полиморфных маркеров генов MDR1 (*rs762551*), MTHFR (*rs1801133*), CYP2D6 (*rs3892097*) в выборках больных, не имеющих и имеющих экстрапирамидные нарушения. Результаты исследования не выявили прямой связи полиморфных аллелей гена CYP1A2 с паркинсонизмом и акатизией.

Было обнаружено, что, в зависимости от пола могут быть различные механизмы возникновения экстрапирамидных нарушений, а именно — акатизии и паркинсонизма. Выявлены *протективные* комплексные генотипы для исследуемых локусов: у мужчин и женщин: AA+AA (CYP1A2*F+CYP2D6*4) по паркинсонизму; у женщин: CT+AC (MTHFR+CYP1A2*F) по акатизии и паркинсонизму.

Обнаружены комплексные генотипы *риска*: у женщин: TT+AC, CC+AC (MTHFR+CYP1A2*F) по акатизии; AG+AA (CYP1A2*F+CYP2D6*4) по паркинсонизму; у мужчин: TT+CC, TT+AC для (MDR1+CYP1A2*F) по паркинсонизму, TT+AA (MDR1+CYP1A2*F) по акатизии; AG+AA (CYP2D6*4+CYP1A2*F) для CYP2D6 по паркинсонизму.

Таким образом, при терапии антипсихотиками, метаболизируемыми ферментом CYP1A2, важно учитывать как генетические особенности пациентов, так и их пол, а также другие назначаемые препараты, пищевые привычки, курение и алкоголизм.

РЭФЕРАТ

Дыпломная праца ўключае: старонак – 53, малюнка – 23, табліц – 14, прыкладанняў – 3, крыніц – 51.

ЭКСТРАПРАМІДНЫЯ ПАБОЧНЫЯ ПАРУШЭННІ, АКАЦІЗІЯ, ПАРКІНСАЊІЗМ, АНТПСІХОТЫКІ, ГЕН СYP1A2, ШЫЗАФРЭНІЯ, АНТПСІХАТЫЧНАЯ ТЭРАПІЯ ШЫЗАФРЭНІІ.

Аб’ект даследавання: паліморфны локус RS762551 гена СYP1A2.

Мэта: ацэнка фармакагенетычнай значнасці паліморфнага локуса RS762551 гена СYP1A2 як фактара рызыку экстрапірамідных ускладненняў пры антыпсіхатычнай тэрапіі.

Метады: малекулярна-генетычныя метады (выдзяленне ДНК, палімеразная ланцужковая рэакцыя, электрафарэз ў агарозным гелі, рэстрыкцыйны аналіз, генатыпіраванне), статыстычныя метады апрацоўкі і аналізу даных.

СYP1A2 адносіцца да сямейства цытахромаў P450, суперсямейства ферментаў. Бялкі цытахромаў P450 – гэта манааксігеназы, якія каталізуюць мноства біяхімічных рэакцый, што прыймаюць ўдзел ў метабалізме лекавых прэпаратаў, сінтэзу халесцэрола, сцэроідаў і іншых ліпідаў. Неабходна карэкціраваць дазіроўку ЛС, абапіраючыся на генетычную картку пацыента, каб дасягнуць аптымальнага выніку.

Былі вызначаны частоты сустрацаемасці генатыпаў паліморфнага локуса гена СYP1A2 як асобна, так у камбінацыі з генатыпам паліморфных маркераў генаў MDR1 (rs762551), MTHFR (rs1801133), СYP2D6 (rs3892097) у выбарках хворых, якія не маюць і якія маюць экстрапірамідных парушэнні. Вынікі даследавання не выявілі прамой сувязі паліморфных алеляў гена СYP1A2 з паркінсанізмам і акатизіей.

Было выяўлена, што, у залежнасці ад полу могуць быць розныя механізмы ўзнікнення экстрапірамідных парушэнняў, а менавіта - акатизіі і паркінсанізму. Выяўлены *пратэктывныя* комплексныя генатыпы у доследных локусов: сярод груп мужчын і жанчын: AA + AA для СYP2D6 па паркінсанізму; сярод груп жанчын: СТ + АС для МТНFR па акатизіі і паркінсанізму.

Выяўленыя комплексныя генатыпы *рызыкі* ў доследных локусов: сярод груп жанчын: ТТ + АС, СС + АС для МТНFR па акатизіі; АG + АА для СYP2D6 па паркінсанізму; сярод груп мужчын: ТТ + СС, ТТ + АС для MDR1 па паркінсанізм, ТТ + АА для MDR1 па акатизіі; АG + АА для СYP2D6 па паркінсанізму.

Такім чынам, пры тэрапіі антыпсіхоцікамі, метабалізуемымі ферментам CYP1A2, важна ўлічваць іншыя прэпараты, прызначаныя пацыентам, іх харчовыя звычкі і прыхільнасці як курэнне і алкагалізм.

ABSTRACT

The graduation thesis includes: pages – 53, figures – 23, tables – 14, applications – 3, sources – 51.

EXTRAPYRAMIDAL SIDE-EFFECTS, AKATHISIA, PARKINSONISM, ANTIPSYCHOTICS, CYP1A2 GENE, SCHIZOPHRENIA, ANTIPSYCHOTIC SCHIZOPHRENIA THERAPY.

Object of investigation: gene CYP1A2 locus RS762551.

The aim was to evaluate the pharmacogenetic efficiency of polymorphic locus of the CYP1A2 gene as a risk factor of extrapyramidal adverse reactions to antipsychotic therapy.

Methods: molecular-genetic methods (DNA isolation, polymerase chain reaction, agarose gel electrophoresis, restriction analysis, genotyping), statistical methods of data processing and analysis.

CYP1A2 belongs to the cytochrome P450 family, a superfamily of enzymes. Proteins of cytochromes P450 are monooxygenases that catalyze many biochemical reactions that are involved in the metabolism of drugs, the synthesis of cholesterol, steroids, and other lipids. It is necessary to adjust the dosage of drugs based on the patient's genetic map in order to achieve the optimal result.

The frequency of occurrence of the genotypes of the polymorphic locus of the CYP1A2 gene was determined both separately and in combination with the genotypes of polymorphic marker genes MDR1 (rs762551), MTHFR (rs1801133), CYP2D6 (rs3892097) in the samples of patients without and having extrapyramidal disorders. The results of the study did not reveal a direct relationship between the polymorphic alleles of the CYP1A2 gene and parkinsonism and akathisia.

It was found that, depending on gender, there may be various mechanisms for the occurrence of extrapyramidal disorders, namely akathisia and parkinsonism. *Protective complex* genotypes were identified in the studied loci: among groups of men and women: AA + AA for CYP2D6 in Parkinsonism; among women groups: CT + AC for MTHFR on akathisia and parkinsonism.

Complex risk genotypes were found in the studied loci: among women groups: TT + AC, CC + AC for MTHFR by akathisia; AG + AA for CYP2D6 by Parkinsonism; among men: TT + CC, TT + AC for MDR1 for Parkinsonism, TT + AA for MDR1 for akathisia; AG + AA for CYP2D6 by Parkinsonism.

In therapy with antipsychotics metabolized by the CYP1A2 enzyme, it is important to consider other drugs prescribed to patients, their eating habits, and addictions such as smoking and alcoholism.