**TÌM HIỂU VỀ ENZYM CYP2D6**

1. **Giới thiệu**

Bản chất rất đa hình của các locus gen CYP2D6 là yếu tố quan trọng nhất giải thích hàng loạt các hoạt động CYP2D6 quan sát giữa các quần thể. Thậm chí nếu phân tích kiểu gen được giới hạn ở những haplotype lớn phổ biến nhất và có liên quan về mặt lâm sàng, số lượng diplotypes thường được tìm thấy trong bất kỳ dân số nhất định hoặc nghiên cứu thuần tập vẫn còn rất lớn. Trong một nghiên cứu trước đó đã thử nghiệm cho nucleotide polymorphisms (SNPs) xác định 20 biến thể alen cũng như số lượng bản sao biến thể, chúng tôi xác định 51 và 57 diplotypes khác nhau giữa 273 người da trắng và 210 người Mỹ gốc Phi, thách thức chúng tôi phát triển một "hệ thống" dễ dàng giải thích thông tin kiểu gen/ bằng cách nhóm các kiểu gen vào các nhóm kiểu hình chuyển hóa chậm (kém) (PM), trung bình chậm (IM), mở rộng (EM) (bây giờ được gọi là nhóm chuyển hóa bình thường (NM)) và chuyển hóa rất nhanh (UM). Để tạo điều kiện cho việc chuyển kiểu gen thành kiểu hình, chúng tôi đã giới thiệu hệ thống Điểm hoạt động (AS), sau đó đã được chấp nhận rộng rãi trong lĩnh vực này kể từ khi nó được xuất bản lần đầu tiên cách đây 10 năm, bằng chứng là việc áp dụng bởi Hiệp hội thực hành dược động học lâm sàng (CPIC) cho các khuyến nghị về cặp thuốc/gen của họ. Về cơ bản, mỗi alen được gán một giá trị 0, 0,5 hoặc 1 phân loại nó tương ứng là hàm không, hàm giảm hoặc hàm bình thường (lưu ý rằng giá trị 0,5 không biểu thị hoạt động giảm 50%, nhưng tín hiệu là giảm chức năng, tức là hoạt động chức năng ở đâu đó giữa không có chức năng và chức năng đầy đủ); đối với các alen có hai bản sao gen trở lên, giá trị của alen được nhân với số lượng bản sao gen (ví dụ: sao chép gen CYP2D6 \* 1x2 nhận giá trị bằng 2 để tính AS). Tổng các giá trị của cả hai alen cung cấp giá trị AS của kiểu gen. Trong hầu hết các quần thể, hệ thống tạo ngăn này thường dẫn đến sáu nhóm AS, tức là, AS = 0, 0,5, 1, 1.5, 2 và ≥3. Hệ thống chia tỷ lệ này rất dễ sử dụng và trực quan hơn các hệ thống ngoại giao của Star (ví dụ CYP2D6 \* 29 / \* 58), rất khó để giải thích cho nhiều chuyên gia chăm sóc sức khỏe định hướng lâm sàng không quen thuộc với danh pháp CYP2D6 và do đó có thể đấu tranh với việc đánh giá tác động lâm sàng của một kiểu gen CYP2D6 cụ thể.

Mặc dù việc sử dụng hệ thống AS đã đơn giản hóa các kiểu hình liên kết kiểu gen, nhưng nó đã trở nên ngày càng rõ ràng hơn trong 10 năm qua rằng (1) cách tiếp cận sẽ được hưởng lợi từ sự tinh chỉnh bổ sung và (2) các yếu tố bổ sung góp phần vào sự thay đổi trong hoạt động CYP2D6 trong một bằng chứng, và không bị bắt bởi hệ thống tính điểm hiện tại. Nhiều nghiên cứu trong hai lĩnh vực này sẽ có khả năng cho phép ứng dụng lâm sàng rộng rãi hơn của AS. Về mặt sàng lọc, hiện tại có nhiều nhóm AS hơn bốn phân loại kiểu hình, tức là chậm (kém), trung bình chậm, bình thường và rất nhanh thường được sử dụng trong suốt tài liệu cũng như báo cáo thử nghiệm lâm sàng. Mặc dù có sự đồng thuận giữa các chuyên gia để xác định AS = 0 là PM, AS = 0,5 là IM, AS = 1.5 và 2 là NM và những người có AS 3 là UM, các chuyên gia tranh cãi về việc phân loại các đối tượng có AS = 1 và 2.5. AS = 1 là nhóm AS gây tranh cãi nhất và được một số chuyên gia cho rằng nên phân loại là IM và NM, gây ra sự phân nhóm không thống nhất trong tài liệu và có khả năng dẫn đến các khuyến nghị khác nhau giữa các nhóm thực hành về lâm sàng như CPIC và Nhóm làm việc về dược động học Hà Lan (DPWG). Kiểu gen có AS = 2.5 thường được quy định với AS 3 và được phân loại là UM, nhưng một số chuyên gia cho rằng NM có thể là một phân loại phù hợp hơn. Thứ hai, việc phân loại các alen là tăng, bình thường, giảm hoặc không có chức năng là thô và không tính đến các tác động phụ thuộc vào chất nền của một biến thể alen đối với các chất nền CYP2D6 khác nhau. Thách thức này có lẽ được minh họa rõ nhất bởi CYP2D6\*10, một alen chức năng bị giảm, có liên quan đến mức độ hoạt động giảm đáng kể. Ví dụ, các thông số động học của enzyem CYP2D6\*10 dẫn đến các giá trị thanh thải nội tại nằm trong khoảng từ 1,3% đến 27,9% enzym CYP2D6\*1 đối với phản ứng khử nylriptyline 10-hydroxylation và codein O-demethylation. Hơn nữa, việc gán giá trị 0,5 hiện tại cho alen này sẽ phân loại bệnh nhân CYP2D6\*10/\*10 đồng hợp tử theo NM trong hướng dẫn CPIC, có thể không phù hợp với tất cả các loại thuốc. Một đánh giá dựa trên tài liệu được thực hiện trong năm 2013 đã không đưa ra đủ bằng chứng để đề xuất phân loại lại alen CYP2D6\*10 bằng cách gán giá trị thấp hơn 0,25 để phản ánh tốt hơn mức độ giảm của alen này tại thời điểm đó. Tuy nhiên, một đánh giá thực hành và đánh giá tài liệu mở rộng gần đây đã được thực hiện đối với cặp gen/thuốc CYP2D6/tamoxifen theo hướng dẫn CPIC tạo ra bằng chứng mạnh mẽ cho một khuyến nghị riêng đối với kiểu gen chứa CYP2D6\*10, thúc đẩy các cuộc thảo luận liên quan đến việc phân loại các alen đặc biệt này và việc chuyển các kiểu gen CYP2D6\*10 thành kiểu hình. Một ví dụ khác là CYP2D6\*17, thường được coi là một alen chức năng bị giảm, nhưng dường như có hoạt động bình thường hoặc thậm chí tăng lên đối với risperidone. Điều tra in vitro của Shen et al khám phá tác động của CYP2D6\*10 và CYP2D6\* 17 trên các loại hoạt chất (bufuralol, dextromethorphan, debrisoquine, atomoxetine, (S) -fluoxetine, nortriptyline, tramadol, và codein) nhấn mạnh điểm này bằng cách chứng minh đánh dấu bề mặt cụ thể và alen đặc hiệu trao đổi chất đối với các hoạt chất. Đặc biệt, giảm độ thanh thải nội tại, một biện pháp hoạt động enzyme cho một hoạt chất nhất định, đã được quan sát cho tất cả các loại thuốc khi được ủ với enzym CYP2D6\*10 hoặc CYP2D6\*17. Tỷ lệ thanh thải nội tại từ loại có sẵn đến biến thể hoang dã dao động trong khoảng từ 1,32-27,9 và 7,33-80.4 cho CYP2D6 \* 10 và CYP2D6 \* 17 tương ứng. Do đó, cường độ của khả năng trao đổi chất thấp hơn, dường như phụ thuộc cả vào cơ chất và kiểu gen. Như vậy, những dữ liệu này cho thấy sự phức tạp của việc chuyển kiểu gen thành kiểu hình và làm nổi bật thêm những khó khăn khi sử dụng thông tin này trong môi trường lâm sàng cho một loại thuốc nhất định. Tiềm ẩn cho vấn đề này là cần phải chuẩn hóa việc dịch kiểu gen (hoặc AS) thành kiểu hình, ví dụ, bảng điều khiển các họat chất được sử dụng để đưa ra quyết định này, mức độ bằng chứng cần thiết, v.v. CPIC hiện đang làm việc với một nhóm các chuyên gia CYP2D6 để tìm sự đồng thuận cho các giải pháp khả thi.

Không được giải quyết bởi hệ thống AS hiện tại là quan sát sự biến động lớn trong và giữa các cá thể trong hoạt động của CYP2D6 trong một nhóm kiểu gen nhất định, vẫn không giải thích được. Các cá nhân có kiểu hình được thăm dò nhiều lần với thuốc dextromethorphan (DM) đã được chứng minh là có tỷ lệ trao đổi chất trong nước tiểu thay đổi từ 1,6 đến 41 lần. Một nghiên cứu khác sử dụng DM và metoprolol làm thuốc thăm dò cho thấy sự khác biệt giữa các cá nhân, lần lượt là 24-75% và 21-96%. Bất kể thuốc thăm dò, sự biến đổi giữa các cá thể lớn trong một nhóm kiểu gen thường được quan sát thấy khi tỷ lệ trao đổi chất trong nước tiểu được sử dụng như một thước đo hoạt động CYP2D6 in vivo. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chúng tôi cũng đã quan sát thấy một sự khác biệt đáng chú ý giữa các nhóm người da trắng và người Mỹ gốc Phi khi so sánh các nhóm kiểu gen cụ thể, cụ thể là CYP2D6\*1/\*1,\*1/\*2 và \*1/\*2 gợi ý nguồn thay đổi bổ sung . Nghiên cứu sâu hơn về sự tương tác của dân tộc với kiểu gen CYP2D6 mối quan hệ kiểu hình của người được bảo đảm rằng CYP2D6\*1 và \*2 là các kiểu đơn bội thường được gán trong hầu hết các quần thể. Sự thay đổi đáng kể cũng đã được mô tả trong một nghiên cứu dược động học (PK) điều tra sự đóng góp của các alen CYP2D6 trong hoạt động. Các tác giả đã xác định rằng khoảng tin cậy 95% cho các ước tính điểm thay đổi đáng kể đối với CYP2D6\*1, \*2 và \*41, ba alen được phân tích trong nghiên cứu đó. Thay thế cho tỷ lệ trao đổi chất trong nước tiểu, hoạt động CYP2D6 cũng có thể được ước tính bằng tỷ lệ chuyển hóa huyết tương hoặc nước bọt. Hơn nữa, dữ liệu từ theo dõi thuốc điều trị có thể được sử dụng như các biện pháp thuận tiện để xác định kiểu hình CYP2D6 như được trình bày bởi Mannheimer et al và nhận xét bởi de Leon. Tuy nhiên, bất kể phương pháp kiểu hình nào được sử dụng, sự khác biệt lớn giữa các cá thể được quan sát trong các nhóm kiểu gen cũng như các nhóm AS, khiến cho việc xác định kiểu hình bệnh nhân của bệnh nhân là không hoàn toàn tuyệt đối. Mục tiêu của tổng quan này là mô tả những tiến bộ đã xảy ra trong 10 năm qua để tăng hiểu biết của chúng tôi về các yếu tố di truyền và quy định khác nhau có thể góp phần làm thay đổi hoạt động CYP2D6, và do đó cải thiện hệ thống AS và dự đoán hoạt động CYP2D6 của bệnh nhân.

**2. Yếu tố di truyền ảnh hưởng đến mức độ biểu hiện mRNA và protein**

Ngoài sự biến đổi trong gen CYP2D6 gây ra thay đổi axit amin hoặc dẫn đến nối thay thế, hoạt động đối với một chất nền của thuốc cụ thể cũng có thể bị ảnh hưởng bởi quy định của các cơ chế, bao gồm đa hình di truyền ở các vùng tăng cường hoặc biểu hiện khác biệt của các yếu tố phiên mã hoặc các RNA vi mô có thể điều chỉnh tốc độ dịch mã của mRNA thành protein. Các cơ chế này thường không phải là 'tất cả hoặc không có gì', mà là điều chỉnh mức độ biểu hiện và hình thành hoạt động protein.

Các phần sau đây cung cấp một cái nhìn tổng quan về những gì được biết về các yếu tố này.

**2.1. Dạng đa hình Nucleotide đơn tăng cường tầm xa**

Để hiểu rõ hơn về các mạng kết nối và điều chỉnh các mức biểu thức P450 và khám phá các yếu tố kiểm soát các gen này, theo Young et al thực hiện toàn bộ bộ gen phân tích trong một bảng lớn gồm 466 mẫu mô gan người và kết luận rằng cả cis- và trans-quy định đang đóng góp cho mức độ hoạt động và biểu hiện P450 [[24](https://translate.googleusercontent.com/translate_f#12)]. Đối với CYP2D6, hệ thống của họ là phương pháp sinh học độc quyền phát hiện ra cis-SNPs có liên quan đến biểu hiện (eSNP) và / hoặc hoạt động enzyme (aSNP) đặt nền tảng cho các nghiên cứu trong tương lai tìm kiếm gen biến đổi bên ngoài của gen mã hóa và các khu vực sườn / quy định ngay lập tức. Tìm kiếm SNPs quy định như vậy có thể giải thích sự thay đổi của hoạt động trong một nhóm kiểu gen, Wang et al. sau đó đã chứng minh rằng một SNP (rs16947, R296C) trong exon 6 xác định haplotype CYP2D6 \* 2không chỉ gây ra sự thay đổi axit amin dường như không có hậu quả chức năng, mà còn gây ranối thay thế dẫn đến giảm ít nhất 2 lần mức biểu thức [[25](https://translate.googleusercontent.com/translate_f#12)]. Ngoài ra, hai SNPs ở xa nằm ở cặp cơ sở 116 kilo ở hạ lưu của locus gen CYP2D6 dường như tăngmức độ phiên mã trên 2 lần. Những SNPs cải tiến này đã được tìm thấy trong mối liên kết hoàn chỉnhvới nhau và cũng có sự mất cân bằng liên kết với rs16947, tức là khi rs16947 có mặt SNPs chất tăng cường cũng có mặt thường xuyên hơn không. Ngoài việc định lượng số lượng các sản phẩm mRNA được ghép xen kẽ trong các mẫu mô gan người để đánh giá tác động của SNPs tăng cường về hoạt động CYP2D6, Wang et al. cũng đánh giá 164 đối tượng có kiểu hình nhóm của chúng tôi với thuốc DM thăm dò CYP2D6 [[25](https://translate.googleusercontent.com/translate_f#12)]. Các cá nhân với SNPs và rs16947 có ít hoạt động hơn (hoặc tỷ lệ DM / dextrorphan (DX) cao hơn) so với những người có rs16947 và thiếu SNP cải tiến, cho thấy sự khác biệt về mức độ biểu hiện mRNA có thể giảm hoạt động của vivo. Những phát hiện này đã dẫn đến một loạt các cuộc điều tra tiếp theo giống nhau nhóm, trong đó các tác giả đặc trưng thêm yếu tố tăng cường chứa hai SNP [[26](https://translate.googleusercontent.com/translate_f#12)].

Đầu tiên, một cách tiếp cận bắt giữ cấu trúc chromatin kết hợp với giải trình tự thế hệ tiếp theo, xét nghiệm miễn dịch nhiễm sắc thể (ChIP) và xét nghiệm gen phóng viên đã xác nhận vùng xa là một yếu tố quy định cho biểu thức CYP2D6. Thứ hai, xóa các chuỗi khu vực tăng cường chọn lọc với CRISPR trong các tế bào HepG2 đã xác định rs5758550 là SNP chức năng. Các tác giả kết luận rằng, đã thực hiện cùng với nhau, những phát hiện của họ hỗ trợ mạnh mẽ vai trò chức năng của SNP chất tăng cường rs5758550 có thể giải thích một số biến thiên không được quan sát trong hoạt động CYP2D6. Sự hiện diện hay vắng mặt của SNP chất tăng cường có thể giải thích, ít nhất là một phần, phạm vi rộng của hoạt động giữa các cá nhân (Hình [1](https://translate.googleusercontent.com/translate_f#3)) hoặc mẫu mô (Hình [2](https://translate.googleusercontent.com/translate_f#5)) có kiểu gen là CYP2D6 \* 1 / \* 2 hoặc \* 2 / \* 2 chẳng hạn, hoặc tại sao một số cá nhân có kiểu gen là CYP2D6 \* 1 / \* 1 hoặc \* 1 / \* 2 có thể có hoạt động giống như của một chất chuyển hóa cực nhanh. Wang và cộng sự. đề xuất phân loại lại các alen dựa trên kết hợp rs1694 (2850C> T) và rs5758550 như sau: rs16947T / rs5758550A (giảm hoạt động), rs16947T / rs5758550G (hoạt động bình thường) và rs16947C / rs5758550G (hoạt động nâng cao) [[26](https://translate.googleusercontent.com/translate_f#12)]. Liệu cách tiếp cận này vượt trội so với Hệ thống AS hoặc hệ thống phân loại khác vẫn được hiển thị. Đáng chú ý, SNP chất tăng cường không liên kết hoàn toàn với rs1694 (2850C> T); nó có thể xảy ra trên haplotypes không có rs1694 (2850C> T) bao gồm CYP2D6 \* 1, \* 5 và có thể \* 10, và cũng có vẻ là hiện diện trên một phần của các alen chức năng giảm với rs1694 (dữ liệu chưa được công bố). Nói cách khác, nếu một bệnh nhân có kiểu gen là CYP2D6 \* 2 / \* 5 và không đồng nhất với SNP chất tăng cường, điều đó là không thể để xác định xem bệnh nhân có bị giảm chức năng alen CYP2D6 \* 2 hay không (rs16947T / rs5758550A) hoặc một chức năng bình thường CYP2D6 \* 2 alen (rs16947T / rs5758550G) theo hệ thống phân loại theo đề xuất của Wang et al. [[26](https://translate.googleusercontent.com/translate_f#12)]. Hơn nữa, không có thông tin liên quan đến tác động của SNP tăng cường hoạt động cho các haplotypes khác bao gồm CYP2D6 \* 41, hiện đang được phân loại như một alen chức năng giảm. Cuối cùng, người ta biết rất ít về tần số của SNP chất tăng cường trong các quần thể chủng tộc hoặc sắc tộc khác và mối liên kết của SNP chất tăng cường với các haplotypes được xác định.

**Hình 2.**

( **A** ) Hàm lượng protein CYP2D6 (protein microsomal pmol / mg) được phân tầng theo hoạt động CYP2D6

điểm số (AS) trong các microsome gan ở trẻ em (HLMs) (n = 78, ở độ tuổi 2 18 tuổi). Một thống kê

xu hướng tuyến tính đáng kể đã được quan sát với việc tăng hàm lượng protein tương ứng với tăng

CYP2D6 AS. Phân tích ANOVA một chiều chỉ xác định sự khác biệt đáng kể giữa các HLM của

AS = 0 và HLM với điểm số lớn hơn 0;

( **B** ) một tập hợp các HLM ở trẻ em (n = 45) đã được sử dụng

để phân tích hàm lượng protein CYP2D6 như là một hàm của điểm hoạt động (ký hiệu màu xanh lá cây, AS = 1; màu xanh

ký hiệu, AS = 2) và bản sao xương sống (các biến thể allelic có cấu trúc \* 1 hoặc \* 2). Một mẫu đơn

với AS = 0 chỉ ra sự hiện diện của hai biến thể allel CYP2D6 không có hoạt động chức năng.

Không có thay đổi có ý nghĩa thống kê về hàm lượng protein được quan sát do kết quả của hoạt động khác nhau

điểm số hoặc bằng xương sống.

SNP chất tăng cường chắc chắn hứa hẹn sẽ giải thích sự biến đổi giữa các cá nhân trong CYP2D6 hoạt động và cuối cùng được kết hợp vào xét nghiệm di truyền CYP2D6. Tuy nhiên, nhiều thông tin hơn là cần thiết cho danh tính của các alen sao được liên kết với SNP chất tăng cường, chức năng của chúng (có và không có SNP chất tăng cường) và phân phối tần số của chúng trên các quần thể.

Cuối cùng, đối với bệnh nhân dị hợp tử, các phương pháp cần được phát triển để xác định alen nào là chất tăng cường SNP được định vị để giải thích kết quả và dự đoán chính xác hơn kiểu hình của bệnh nhân so với cách thường làm.

**2.2. Quy định biểu hiện CYP2D6 thông qua các yếu tố phiên mã**

Trong hai thập kỷ qua, các nghiên cứu đã chỉ ra rằng biểu hiện của hầu hết các enzyme chuyển hóa thuốc (ví dụ, CYP3A4) không thể sử dụng được khi kích hoạt các yếu tố phiên mã, chẳng hạn như thụ thể X mang thai (PXR) hoặc thụ thể androstane cấu thành (CAR) [[27](https://translate.googleusercontent.com/translate_f#12), [28](https://translate.googleusercontent.com/translate_f#12)]. PXR và CAR là các thụ thể hạt nhân được kích hoạt bằng ligand mà các loại xenobamel khác nhau liên kết và được coi là cảm biến xeno cho cơ thể để thúc đẩy loại bỏ các hợp chất lạ. Điều đáng quan tâm, các yếu tố phiên mã này đã thất bại trong việc chuyển đổi chất xúc tiến của CYP2D6 mặc dù CYP2D6 là một trong những enzyme chuyển hóa thuốc chính (trung gian chuyển hóa> 20% thuốc bán trên thị trường). Điều này đã khiến cộng đồng nghiên cứu coi CYP2D6 là một gen không cảm ứng. Thách thức khái niệm này, tuy nhiên, tích lũy bằng chứng lâm sàng đã chỉ ra tăng chuyển hóa thuốc qua trung gian CYP2D6 (ví dụ, độ thanh thải cao hơn hoặc chất chuyển hóa / có tỷ lệ với thuốc ở mẹ) ở phụ nữ mang thai so với phụ nữ sau sinh [[29](https://translate.googleusercontent.com/translate_f#12)- [32](https://translate.googleusercontent.com/translate_f#12)]. Các cơ chế cơ bản không rõ, một phần là do thiếu các mô hình thích hợp (ví dụ, động vật hoặc hệ thống tế bào trong ống nghiệm) điều đó có thể tóm tắt lại kiểu hình lâm sàng. Một bước đột phá đã được thực hiện trong một nghiên cứu gần đây cảm ứng CYP2D6 qua trung gian mang thai đã được quan sát thấy ở những con chuột được nhân hóa CYP2D6, một loại gen chuyển gen dòng chuột có bộ gen chứa gen CYP2D6 của con người cùng với gen điều hòa ngược dòng của nó tại các khu vực [[33](https://translate.googleusercontent.com/translate_f#12)]. Ở những con chuột này, mức mRNA CYP2D6 tăng khoảng 3 lần khi mang thai (so với trước khi mang thai hoặc sau khi sinh), sau đó dẫn đến hoạt động của enzyme CYP2D6 cao hơn [[33](https://translate.googleusercontent.com/translate_f#12)]. Điều quan trọng, các kết quả đề xuất mạnh mẽ vai trò của quy định phiên mã trong quy nạp CYP2D6

trong khi mang thai. Công cụ quảng bá CYP2D6 được đặc trưng lần đầu tiên vào cuối những năm 1990 [[34](https://translate.googleusercontent.com/translate_f#13)], nơi phóng viên quảng bá các xét nghiệm đã tiết lộ trình tự DNA gần nhất trong trình khởi động CYP2D6 liên kết với yếu tố phiên mã, yếu tố hạt nhân tế bào gan 4α (HNF4α). HNF4α là một thụ thể hạt nhân thể hiện cao trong gan, điều hòa biểu hiện cấu thành của nhiều gen đặc hiệu gan (bao gồm cả những gen liên quan đến chuyển hóa dinh dưỡng và đông máu) [[35](https://translate.googleusercontent.com/translate_f#13)]. Vai trò quan trọngcủa HNF4α trong quy định cơ bản biểu hiện CYP2D6 đã được xác nhận thêm trong một nghiên cứu trong đó tính đa hình hiếm gặp trong HNF4 *α* (nghĩa là G60D; tần số alen nhỏ 1,3% ở Hàn Quốc) làm giảm liên kết HNF4α với CYP2D6 Promer đã được chứng minh là có liên quan đến biểu hiện và hoạt động CYP2D6 thấp hơn trong các mô gan [[36](https://translate.googleusercontent.com/translate_f#13)].

Tuy nhiên, ở chuột nhân hóa CYP2D6, biểu hiện HNF4α ở gan (ở cả mức độ mRNA và protein) không khác nhau giữa các thời điểm mang thai khác nhau [[33](https://translate.googleusercontent.com/translate_f#12)], cho thấy rằng thay đổi biểu hiện gan của HNF4α không chịu trách nhiệm về cảm ứng CYP2D6 ở chuột mang thai. Lưu ý, nhiều phiên mã các yếu tố được biết để điều chỉnh hoạt động HNF4α thông qua các tương tác vật lý [[35](https://translate.googleusercontent.com/translate_f#13)]. microarray cDNA thí nghiệm mô gan chuột cho thấy tám yếu tố phiên mã được thể hiện khác nhau ở thai kỳ [[33](https://translate.googleusercontent.com/translate_f#12), [37](https://translate.googleusercontent.com/translate_f#13)]. Xét nghiệm phóng thích và phóng thích thoáng qua trong các dòng tế bào được tiết lộ trong số tám yếu tố phiên mã, yếu tố giống Krüppel 9 (KLF9; được điều chỉnh khi mang thai) và đối tác dị tính nhỏ (SHP; điều hòa ở thai kỳ) có khả năng điều chỉnh giao dịch HNF4α của chất hoạt hóa CYP2D6. Cụ thể, KLF9 tăng cường hành động HNF4α trên trên việc tăng cường CYP2D6 trong khi SHP đã kìm nén nó. GanRNA cung cấp gan chống lại SHP ở người không mang thai chuột dẫn đến biểu hiện CYP2D6 nâng cao, xác minh vai trò đàn áp của SHP trong quy định biểu hiện CYP2D6 cơ bản trong vivo [[33](https://translate.googleusercontent.com/translate_f#12)]. Tìm kiếm mở rộng cho các bộ điều chỉnh ngược dòng của KLF9 và SHP biểu hiện trong thai kỳ dẫn đến phát hiện sau: nồng độ retinoids trong gan được biết đến cảm ứng của biểu thức SHP [[38](https://translate.googleusercontent.com/translate_f#13)] được giảm khi mang thai ở chuột CYP2D6 nhân bản [ [33](https://translate.googleusercontent.com/translate_f#12)].

Tiêm trong màng bụng của axit retinoic all-trans (atRA; retinoid hoạt tính sinh học) để không nhận biết chuột CYP2D6 được nhân bản hóa dẫn đến tăng SHP và giảm biểu hiện CYP2D6 khoảng 2 lần, chỉ ra rằng retinoids thực sự có khả năng điều chỉnh biểu hiện CYP2D6 ở gan [[33](https://translate.googleusercontent.com/translate_f#12)]. Biểu hiện của SHP được biết là được điều biến bởi nhiều yếu tố bao gồm cả thuốc hoặc bệnh (ví dụ, ứ mật). SHP là gen mục tiêu đại diện của thụ thể X xa (FXR), một loại mật cảm biến axit. Trong ứ mật, axit mật gan liên kết và kích hoạt FXR, dẫn đến quá trình giao dịch của nhà quảng bá SHP [[39](https://translate.googleusercontent.com/translate_f#13)]. SHP lần lượt kìm hãm biểu hiện gen mã hóa enzyme cho mật tổng hợp axit [[40](https://translate.googleusercontent.com/translate_f#13)]. Một chất chủ vận tổng hợp của FXR, GW4064, làm giảm biểu hiện CYP2D6 ở người tế bào gan cũng như ở chuột nhân hóa CYP2D6 [[41](https://translate.googleusercontent.com/translate_f#13)].

Ethinylestradiol, một loại nội tiết tố nữ được biết là gây ứ mật khi dùng với liều cao, CYP2D6 ở gan bị ức chế biểu hiện ở chuột nhân hóa CYP2D6 [[42](https://translate.googleusercontent.com/translate_f#13)]. Cùng với nhau, những kết quả này cho thấy nhiều yếu tố có thể chi phối biểu hiện CYP2D6 ở gan cơ bản thông qua điều hòa phiên mã CYP2D6, và điều này có thể nằm trong một phần chịu trách nhiệm cho sự thay đổi giữa các cá nhân trong chuyển hóa thuốc qua trung gian CYP2D6. Hỗ trợ khái niệm, các nghiên cứu trước đây đã chỉ ra rằng các hoạt động CYP2D6 tương quan tốt với biểu hiện mRNA của nó mức độ trong các mô gan của con người [[24](https://translate.googleusercontent.com/translate_f#12), [43](https://translate.googleusercontent.com/translate_f#13)- [45](https://translate.googleusercontent.com/translate_f#13)]. Tuy nhiên, mức độ đóng góp của vi sai CYP2D6 sao chép để biến đổi tổng thể trong hoạt động CYP2D6 vẫn được xác định.

**2.3. Quy định biểu hiện CYP2D6 qua miRNA**

Một bằng chứng ngày càng tăng chứng minh rằng các RNA nhỏ, không mã hóa, nằm giữa chiều dài 20 và 24 nucleotide, cung cấp thêm một lớp quy định về sự biểu hiện của thuốc chuyển hóa enzyme bao gồm CYP [[46](https://translate.googleusercontent.com/translate_f#13)- [48](https://translate.googleusercontent.com/translate_f#13)] và biến thể trình tự đó trong các trang web liên kết miRNA có thể gây nhiễu cơ chế này như được minh họa trong ống nghiệm và in vivo bởi Burgess et al. cho quy định của biểu thức CYP2B6 [[49](https://translate.googleusercontent.com/translate_f#13)]. Phù hợp với việc phát hiện ra rằng các trang web ràng buộc miRNA thường được đặt trong khu vực 3'UTR, các ví dụ nổi bật nhất về quy định CYP của miRNA liên quan đến ràng buộc các trang web trong khu vực này [[49](https://translate.googleusercontent.com/translate_f#13)- [53](https://translate.googleusercontent.com/translate_f#13)].

Một tìm kiếm tin sinh học sử dụng 15 cơ sở dữ liệu cho thấy 75 bp dài 3'UTR của CYP2D6 chứa một số trang web liên kết miRNA tiềm năng [[47](https://translate.googleusercontent.com/translate_f#13)]; tuy nhiên, tác giả cũng chỉ ra rằng khu vực tương đối nhỏ này không chứa bất kỳ biến thể trình tự đã biết nào có thể can thiệp quy định qua trung gian miRNA. Gần đây hơn, Zeng et al. báo cáo rằng CYP2D6 3 UTR không chứa bất kỳ trang web ràng buộc miRNA giả định nào sử dụng bốn cơ sở dữ liệu, nhưng tìm kiếm của họ tiết lộ rằng vùng mã hóa của bản phiên mã có thể được nhắm mục tiêu bởi một số miRNA, trong số đó hsa-370-3p [[54](https://translate.googleusercontent.com/translate_f#14)]. Vai trò tiềm năng của miRNA này được hỗ trợ bởi mối tương quan nghịch của hsa-370-3p với mức độ biểu hiện mRNA CYP2D6 của gan. Trong một loạt các thí nghiệm tiếp theo, Zeng et al. đã cung cấp bằng chứng mạnh mẽ rằng miRNA này thực sự tác động đến biểu hiện CYP2D6. Đầu tiên, sử dụng RNA Các thử nghiệm dịch chuyển điện di, một tương tác trực tiếp giữa hsa-miR-370-3p và CYP2D6 mRNA đã được chứng minh. Tiếp theo, Zeng và cộng sự. thực hiện một loạt các thí nghiệm nuôi cấy tế bào cho thấy rằng sự biểu hiện của CYP2D6 mRNA và protein ngoại sinh đã bị ức chế bởi hsa-miR-370-3p và hsa-370-3p có khả năng làm suy yếu cảm ứng CYP2D6 cả trên mRNA và protein cấp độ. Hơn nữa, Zeng et al. đã chứng minh rằng hsa-miR-370-3p làm giảm tính ổn định của CYP2D6 mRNA bằng cách rút ngắn đáng kể thời gian bán hủy của bảng điểm. Được kết hợp với nhau, Zeng et al. cung cấp một cơ thể mạnh mẽ của bằng chứng cho thấy biểu hiện CYP2D6 trải qua quy định bởi miRNA, mặc dù không phải bởi việc nhắm mục tiêu 3 -UTR. Vùng được nhắm mục tiêu bởi hsa-370-3p tương ứng với cDNA + 1296 Từ1317 và ánh xạ tới exon 8 và một nucleotide của exon 9. Không có biến thể trình tự được xác nhận trong khu vực gen này có thể ảnh hưởng trực tiếp đến quy định qua trung gian miRNA. Không có nghiên cứu mà các tác giả nhận thức được đã đánh giá mức độ biểu hiện hsa-370-3p, mRNA và protein trong một nhóm kiểu gen nhất định để đánh giá xem mức độ hsa-370-3p có đóng góp cho phạm vi hoạt động CYP2D6 được quan sát trong số nhóm kiểu gen. Vẫn còn phải xem liệu các miRNA khác xuất hiện trong tương lai có điều biến hoạt động CYP2D6 trực tiếp hoặc gián tiếp không?

**2.4. Sự thay đổi về lượng Protein CYP2D6 giữa các mẫu mô gan có cùng điểm hoạt động**

Kiểu gen hoặc các biến thể di truyền có thể ảnh hưởng đến cả sự phong phú của enzyme biểu hiện cũng như xúc tác hoạt động của biến thể isoform thể hiện. Cho đến nay, hơn 100 biến thể allel CYP2D6 và các biến thể con đã được xác định bởi Ủy ban danh pháp Cytochrom P450, gần đây được chuyển sang Hiệp hội biến đổi Pharmacogene (PharmVar) tại [[55](https://translate.googleusercontent.com/translate_f#14)]. Đại đa số các biến thể allelic trong cơ sở dữ liệu xảy ra trong vùng mã hóa của gen và gây bất lợi các biến thể trình tự, chẳng hạn như xóa hoặc chèn nucleotide đơn lẻ gây ra một khung hình và dẫn đầu đến đặc tính chấm dứt sớm của CYP2D6 \* 3, \* 6 hoặc \* 15. Tương tự, nối aberrant do một SNP tại một vị trí nối, chẳng hạn như các vị trí trong CYP2D6 \* 4 và \* 11, cũng có thể dẫn đến việc thiếu protein chức năng kết xuất các alen không chức năng. Các biến thể allelic liên quan đến khả năng chuyển hóa bị suy yếu cơ chất làm như vậy thông qua (1) giảm hàm lượng protein chức năng thông qua ghép nối thay thế hoặc các sự kiện xóa gen hoặc (2) thay đổi ái lực gắn kết giữa enzyme và cơ chất gây ra bởi amino thay đổi axit ảnh hưởng đến tương tác enzyme cơ chất. Hàm lượng protein hoạt động thấp hơn mà không thay đổi trong hiệu quả xúc tác enzyme là đặc trưng của CYP2D6 \* 9, \* 10 và CYP2D6 \* 41 [[56](https://translate.googleusercontent.com/translate_f#14)- [58](https://translate.googleusercontent.com/translate_f#14)]. Dữ liệu sơ bộ chỉ ra rằng hàm lượng protein CYP2D6 của microsome thay đổi trong gan với các loại ngoại giao giống hệt nhau, gợi ý rằng việc xác định các yếu tố di truyền và không di truyền ảnh hưởng đến biểu hiện protein có thể cung cấp một cơ hội để tinh chỉnh hệ thống AS. Sử dụng một bộ sưu tập microsome gan ở trẻ em (HLMs), sự phong phú protein được xác định bằng chất lỏng sắc ký với proteomics dựa trên khối phổ song song (độ tuổi 2 Tắt18, n = 73) là tích cực kết hợp với AS, hỗ trợ sự tồn tại của mối quan hệ hàm lượng protein protein của gen, trong đó trung bình hàm lượng protein CYP2D6 tăng khi tăng AS. Tuy nhiên, có đáng kể sự thay đổi về hàm lượng protein giữa các mẫu có cùng AS sao cho có sự chồng chéo lớn hàm lượng protein giữa các nhóm AS (Hình [2](https://translate.googleusercontent.com/translate_f#5)A), tương tự như sự chồng chéo mở rộng trong nhật ký (DM / DX) tỷ lệ chuyển hóa nước tiểu giữa các nhóm AS (Hình [1](https://translate.googleusercontent.com/translate_f#3)). Mức độ thay đổi trong hàm lượng protein trong các nhóm AS nằm trong khoảng từ 6 đến 22 lần, với các HLM có AS = 1 có phạm vi lớn nhất số biến thiên (chỉ HLMs với AS ≥ 0,5 và AS nhóm với ≥ 2 mẫu bao gồm trong gấp biến tính toán). Quan sát sau này có thể được giải thích bởi thực tế là nhóm này bao gồm các loại hình ngoại giao bao gồm một alen chức năng và một alen không chức năng, cũng như các kiểu hình bao gồm hai alen chức năng giảm. Đặc biệt lưu ý, trong các gan riêng lẻ có cùng kiểu mẫu CYP2D6, sự thay đổi rõ rệt về sự phong phú CYP2D6 vẫn được quan sát (Hình [2](https://translate.googleusercontent.com/translate_f#5)B). Sử dụng Atomoxetine làm CYP2D6 chất nền, hoạt động xúc tác có liên quan đến hàm lượng protein, đưa ra một lời giải thích tiềm năng cho sự thay đổi trong độ thanh thải nguyên tử trong nhóm AS [[59](https://translate.googleusercontent.com/translate_f#14)]. Đặc biệt hấp dẫn là khả năng có thể có các nhóm riêng biệt dựa trên việc xác định hàm lượng protein CYP2D6 trong protein gan có kiểu gen là CYP2D6 \* 1 / \* 1 và \* 1 / \* 2. Những dữ liệu này cho thấy các yếu tố khác, chẳng hạn như tầm xa SNP quy định như SNP chất tăng cường ở xa được mô tả ở trên, có thể góp phần vào sự thay đổi trong Biểu hiện protein CYP2D6. Ning et al. điều tra một bảng gồm 115 mô gan người trưởng thành cho thấy

hàm lượng protein là yếu tố dự báo tốt hơn về chuyển hóa thuốc qua trung gian CYP2D6 so với AS (23% về sự biến đổi của hoạt động CYP2D6 đã được AS giải thích trong khi hàm lượng protein giải thích 59%) [[60](https://translate.googleusercontent.com/translate_f#14)]. Tuy nhiên, công việc tiếp theo là cần thiết để xác minh những phát hiện của họ và của chúng tôi trong một số lượng lớn hơn các mẫu và làm sáng tỏ các cơ chế dẫn đến sự thay đổi về sự phong phú của protein trong kiểu gen. Xác định các yếu tố liên quan sẽ cho phép tiếp tục tinh chỉnh AS, và cuối cùng tốt hơn dự đoán thanh thải thuốc, và do đó yêu cầu liều cá nhân đối với thuốc bị xóa bởi con đường CYP2D6.

**2.5. Thiếu thông tin di truyền: Sự biến đổi do biến thể chưa được kiểm tra, biến thể của chức năng không xác định,**

**Biến thể theo lý thuyết và lỗi kỹ thuật**

Các bảng kiểu gen thường kiểm tra một số lượng hạn chế SNP xác định được quan sát phổ biến hơn các alen CYP2D6 và cung cấp thông tin hạn chế về số lượng bản sao gen và các biến thể cấu trúc. Do đó luôn có khả năng một bệnh nhân mang một alen không được xét nghiệm.

Ví dụ

Một số alen không có chức năng bao gồm CYP2D6 \* 11 và \* 12 có kiểu gen là CYP2D6 \* 2 nếu khôngthử nghiệm. Tương tự, nếu CYP2D6 \* 15 hoặc \* 44 không được kiểm tra, các alen này được báo cáo là CYP2D6 \* 1. Bởi vì CYP2D6 \* 1 và \* 2 là các dạng 'mặc định', không thể tưởng tượng rằng CYP2D6 \* 1 / \* 1, \* 1 / \* 2 và \* 2 / \* 2 các nhóm kiểu gen có thể chứa các cá thể có các alen hiếm, chưa được kiểm tra góp phần vào sự biến đổi nhìn thấy trong các nhóm này.

Mặc dù nhiều biến thể trình tự đã được mô tả cho CYP2D6 và đã được xác định bởi PharmVar, các biến thể mới lạ tiếp tục được phát hiện, đặc biệt là ở các nhóm dân tộc không được đặc trưng trong quá khứ [[14 ,](https://translate.googleusercontent.com/translate_f#12)[61](https://translate.googleusercontent.com/translate_f#14), [62](https://translate.googleusercontent.com/translate_f#14)]. Hơn nữa, các biến thể lý thuyết và haplotypes là cũng được phát hiện trong các quần thể dân tộc chính sử dụng trình tự thế hệ tiếp theo [[63](https://translate.googleusercontent.com/translate_f#14), [64](https://translate.googleusercontent.com/translate_f#14)]. Do đó luôn có khả năng một chủ thể mang một lý thuyết, chưa được phát hiện các biến thể đóng góp để thay đổi sự trao đổi chất. Ngoài ra còn có một số biến thể không có hoặc chỉ có giới hạn thông tin liên quan đến hoạt động và phần lớn trong số đó không được kiểm tra thường xuyên và có khả năng 'mặc định' thành CYP2D6 \* 1 hoặc \* 2 trừ khi các SNP khác được phát hiện. Cuối cùng, ngày càng có nhiều báo cáo mô tả lỗi kiểu gen do sự hiện diện của SNP hiếm hoặc chưa biết hoặc SNP trong vùng gen được khuếch đại can thiệp vào một số xét nghiệm TaqMan (Thermo Fisher Khoa học, Waltham, MA, Hoa Kỳ) [[65](https://translate.googleusercontent.com/translate_f#14)- [67](https://translate.googleusercontent.com/translate_f#14)] (một số, nhưng không phải tất cả các xét nghiệm này đều có được thiết kế lại bởi nhà sản xuất để tránh những lỗi như vậy). Tùy thuộc vào nền tảng được sử dụng và bản chất của alen thứ hai, một alen giảm hoặc không có chức năng nào có thể bị bỏ sót hoàn toàn hoặc có thể được xác định là đồng hợp tử, dẫn đến việc gán kiểu hình không chính xác. Các nền tảng khác có thể tạo ra 'không có cuộc gọi' do các mẫu SNP không nhất quán [[68](https://translate.googleusercontent.com/translate_f#14), [69](https://translate.googleusercontent.com/translate_f#14)] như đã báo cáo cho AmpliChip CYP450 Thử nghiệm (Roche Phân tích Chẩn đoán, Alameda, CA, Hoa Kỳ, một sản phẩm không còn có sẵn.

**3. Các yếu tố khác có thể điều chỉnh mức độ biểu hiện CYP2D6 hoặc hoạt động của enzyme**

Cần phải nhấn mạnh rằng AS chỉ đơn giản là điểm khởi đầu để dự đoán kiểu hình CYP2D6 và có vô số các yếu tố cụ thể của từng cá nhân, như môi trường hoặc phối hợp các chất nền hoặc chất ức chế CYP2D6, có thể ảnh hưởng đến kiểu hình thực tế hoặc hoạt động của một người tại một thời điểm nhất định. Các phần sau đây không phải là tất cả các yếu tố ảnh hưởng đến biểu hiện của CYP2D6, mà chỉ nêu ra lý do tại sao một số cá nhân có thể có hoạt động khác với những người trong cùng nhóm kiểu gen, hoặc tại sao một kiểu hình không tương thích với tình trạng chuyển hóa được dự đoán bởi kiểu gen. Sử dụng AS để đưa ra các hướng dẫn trên lâm sàng cũng nên xem xét các yếu tố được mô tả dưới đây.

**3.1. Con đường cạnh tranh**

Các hợp chất được sử dụng làm chất thăm dò kiểu hình được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP quan tâm, chẳng hạn như Dextromethophan, debrisoquine và sparteine ​​cho CYP2D6. Chất nền lý tưởng được sử dụng làm chất thăm dò kiểu hình, con đường chuyển hóa phải chịu trách nhiệm duy nhất cho việc thải trừ của chất thăm dò [ [70](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6023391/#B70-jpm-08-00015) ]. Tuy nhiên, trong thực tế, hầu hết mọi chất nền CYP đều chịu sự biến đổi sinh học và thải trừ bởi nhiều con đường cạnh tranh. Ví dụ, dextrorphan có thể được phát hiện trong nước tiểu từ các PM CYP2D6, phù hợp với các quan sát cho rằng các CYP khác với CYP2D6 xúc tác *O* -demethylation của DM [ [71](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6023391/#B71-jpm-08-00015) ]. Ngoài ra, DM cũng trải qua *N* -demethylation bởi các CYP khác, chẳng hạn như CYP3A4 và CYP2C19 [ [71](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6023391/#B71-jpm-08-00015)]. Tác động của các con đường cạnh tranh khác nhau tùy thuộc vào phần trăm đóng góp của mỗi enzyme vào quá trình chuyển hóa và thanh thải của thuốc ban đầu. Do đó, mức độ điều chỉnh liều dựa trên CYP2D6 AS hoặc kiểu hình dự đoán (PM, IM, NM, UM) sẽ phụ thuộc vào thuốc, theo đánh giá của Stingl et al. [ [72](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6023391/#B72-jpm-08-00015) ]. Hơn nữa, sự đóng góp tương đối của các con đường có thể thay đổi khi sự hiện diện của một chất cảm ứng. Chẳng hạn, CYP3A4 có thể là 1 con đường chuyển hóa nhỏ trong các trường hợp bình thường, nhưng có thể trở nên nổi bật hơn khi một tác nhân cảm ứng CYP3A4 được phối hợp [ [73](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6023391/#B73-jpm-08-00015)]. Con đường thay thế cũng có thể đóng một vai trò quan trọng hơn trong trường hợp chuyển hóa kém CYP2D6 để bù cho sự vắng mặt của hoạt động CYP2D6. Về cơ bản, sự khác biệt về sự đóng góp tương đối của CYP2D6 so với tổng của tất cả các con đường cạnh tranh khác với độ thanh thải thuốc tổng thể được phản ánh bởi mức độ khác biệt trong độ thanh thải hoặc số phận của thuốc trong cơ thể giữa PM và NM (nói chung với hai alen đầy đủ chức năng).

**3.2. Tương tác thuốc**

Dược động học của thuốc có thể bị thay đổi đáng kể khi có sự xuất hiện chất ức chế. Nhiều loại thuốc bao gồm thuốc chống trầm cảm (ví dụ, paroxetine và fluoxetine) được biết là tương tác với CYP2D6. Những loại thuốc này có thể gây ra hiện tượng đảo ngược nghĩa là một cá thể có thể biểu hiện với hoạt động thấp hơn hoặc không hoạt động so với dự đoán trong xét nghiệm kiểu gen do ức chế enzyme CYP2D6. Để đánh giá chi tiết về tương tác thuốc của thuốc (DDIs) liên quan đến enzyme CYP, chúng tôi khuyên độc giả nên tham khảo nghiên cứu của Bahar et al. [ [74](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6023391/#B74-jpm-08-00015) ].

Mặc dù những người tham gia nghiên cứu thường được yêu cầu cung cấp thông tin về tất cả các loại thuốc được sử dụng, nhưng vẫn luôn có khả năng không phải tất cả các loại thuốc đều được tiết lộ. Những trường hợp như vậy không nhất thiết phải có sự khác biệt về kiểu gen kiểu hình, nhưng có thể có các biến đổi quan sát được giữa các cá thể có cùng kiểu gen. Mức độ ức chế phụ thuộc vào khả năng của chất ức chế, nhưng cũng có các biến thể allel cụ thể cấu thành kiểu gen của bệnh nhân. Điều tra DDI giữa duloxetine, paroxetine, dextromethorphan và tramadol, Storelli et al. [ [75](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6023391/#B75-jpm-08-00015)] cho thấy các cá nhân có một alen chức năng (AS = 1) chuyển đổi thành chuyển hóa kém với tốc độ cao hơn so với những cá thể có hai alen chức năng (AS = 2). Các tác giả kết luận rằng các nghiên cứu trong tương lai cần điều tra các biến thể di truyền bổ sung không được thử nghiệm bởi nghiên cứu của họ để dự đoán DDI tốt hơn. Các tác giả cũng thảo luận rằng mô hình dược động học (PBPK) dựa trên sinh lý, các yếu tố đã biết bao gồm di truyền, Các thuốc điều trị đồng thời, vv đóng góp vào hồ sơ chuyển hóa của bệnh nhân, có thể là phương pháp hứa hẹn nhất để dự đoán tốt hơn hoạt động của thuốc đối với bệnh nhân.

**3.3. Thảo dược**

Theo đánh giá của Thomford et al. [ [76](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6023391/#B76-jpm-08-00015) ], các phương thuốc và chất bổ sung thảo dược thường được coi là an toàn với hầu hết mọi người và không được xem là "thuốc", "tự nhiên" và do đó vô hại. Thực phẩm bổ sung có thể sử dụng cho mục đích phòng ngừa và điều trị. Các thành phần của thảo dược có thể được chuyển hóa qua cytochrom P450 bao gồm CYP2D6, hoặc hoạt động như các chất ức chế do đó can thiệp vào quá trình chuyển hóa của phương pháp trị liệu hoặc thuốc chứng dùng trong nghiên cứu kiểu hình. Có một số loại thảo mộc thường được sử dụng ở Tây và Nam Phi đã được báo cáo là tương tác với CYP2D6. *Hyptis suaveolens*, còn được gọi là é lớn trong hoặc pignut, ví dụ, được tìm thấy ở các nước châu Phi, nhưng cũng có ở các khu vực nhiệt đới và cận nhiệt đới khác xung quanh như Trung Quốc, Nam Mỹ và Hoa Kỳ. Cây é lớn tròng được sử dụng để điều trị một loạt các bệnh bao gồm ung thư, tiểu đường, sốt rét, viêm gan và bệnh chàm, …. Thomford và cộng sự. [ [77](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6023391/#B77-jpm-08-00015) ] đã chỉ ra trong một báo cáo gần đây rằng chiết xuất cây é lá tròng thô thô ức chế CYPs 1A2, 3A4 và 2D6, ức chế mạnh nhất được quan sát thấy đối với CYP2D6. Các tương tác thuốc - thảo dược như vậy có khả năng can thiệp bất lợi trong điều trị bằng thuốc.

**3.4. Các yếu tố sinh lý có thể ảnh hưởng đến hoạt động và biểu hiện CP2D6**

Ngoài DDIs, ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy các yếu tố sinh học và hóa lý cũng có thể ảnh hưởng đến dự đoán kiểu hình từ AS. Một bằng chứng trên cơ thể phát triển cho thấy một số cytokine gây viêm được giải phóng trong quá trình viêm và có thể đóng vai trò như chất điều biến biểu hiện gen *CYP* [ [78](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6023391/#B78-jpm-08-00015) , [79](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6023391/#B79-jpm-08-00015) ] ảnh hưởng trực tiếp hoặc gián tiếp đến hoạt động CYP2D6. Viêm là một phản ứng bảo vệ phức tạp có thể được kích hoạt bởi một loạt các kích thích và xuất hiện dưới dạng cấp tính (nhiễm trùng) hoặc mãn tính (ví dụ phản ứng dị ứng, tiểu đường, hen suyễn). Tác động của các yếu tố sinh lý, bệnh lý và môi trường đến sự biểu hiện và hoạt động của CYP2D6 và ý nghĩa trong y học chính xác đã được xem xét rộng rãi bởi He et al. [ [80](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6023391/#B80-jpm-08-00015)]. Ví dụ, bệnh nhân bị viêm gan C có hoạt động CYP2D6 thấp hơn so với những người không bị nhiễm bệnh. Mặt khác, bệnh tiểu đường và viêm khớp dạng thấp dường như không ảnh hưởng đến hoạt động CYP2D6. Mặc dù những người tham gia nghiên cứu về kiểu hình được mô tả là "khỏe mạnh", các yếu tố bên ngoài như nhiễm trùng hoặc các quá trình không liên tục khác có thể điều chỉnh chuyển hóa thuốc và góp phần làm thay đổi nội cá thể và do đó khiến một người có lệch khỏi hoạt động trung bình quan sát được ở một kiểu gen. Rõ ràng, cần nhiều nghiên cứu hơn để hiểu đầy đủ hơn các yếu tố bên ngoài có vai trò trong sự biến đổi CYP2D6.

Ngoài sự thay đổi vốn có trong bài tiết qua thận, pH nước tiểu cũng có thể tác động đến tỷ lệ trao đổi chất trong nước tiểu rõ ràng và góp phần vào sự thay đổi trong một nhóm kiểu gen. Labbe và cộng sự. đã chỉ ra rằng một phần lớn (lên đến 80%) sự biến đổi quan sát được trong tỷ lệ nước tiểu của thuốc chứng dextromethorphan và metoprolol có thể được giải thích bằng sự thay đổi pH nước tiểu trong phạm vi sinh lý [ [12](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6023391/#B12-jpm-08-00015) ]. Do đó, pH nước tiểu nên được tính khi sử dụng tỷ lệ trao đổi chất trong nước tiểu.

Hơn nữa, chúng tôi chỉ bắt đầu hiểu sâu hơn về sự đóng góp của microbiome đối với sức khỏe tổng thể và vai trò của nó trong chuyển hóa và đáp ứng thuốc [ [81](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6023391/#B81-jpm-08-00015) ]. Một nghiên cứu gần đây cũng cung cấp bằng chứng cho thấy tình trạng dinh dưỡng, đặc biệt là nhịn ăn, làm thay đổi chuyển hóa thuốc qua trung gian P450 ở chuột [ [82](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6023391/#B82-jpm-08-00015) ]. Cho dù, và ở mức độ nào, tình trạng microbiome, dinh dưỡng và việc nhịn đói của một người ảnh hưởng đến hoạt động CYP và trạng thái chuyển hóa CYP2D6, đặc biệt là sự biến đổi bên trong cá thể và giữa cá thể vẫn cần tiếp tục tìm hiểu.

**4.Kết luận**

Trong 10 năm qua, khái niệm 'điểm hoạt động' đã được chấp nhận như một công cụ để có thể dự đoán dễ dàng kiểu hình CYP2D6 từ kiểu gen / diplotype được báo cáo và đã được áp dụng cho các hướng dẫn CPIC nhằm tạo điều kiện thuận lợi cho việc áp dụng kiến ​​thức gen dược học vào chăm sóc lâm sàng. Tuy nhiên, nó vẫn là một công cụ thô sơ, vì vẫn có sự thay đổi đáng kể giữa các cá nhân trong việc đào thải thuốc và các kiểu hình khác nhau tồn tại trong một nhóm AS nhất định. Đặc tính của các yếu tố di truyền góp phần làm thay đổi điểm số hoạt động có thể cho phép tinh chỉnh hệ thống AS và việc xác định các yếu tố phi di truyền có thể được đưa vào dưới dạng biến ngoại sinh trong các công cụ hỗ trợ dựa trên AS để cá nhân hóa liều CYP2D6.