Journal of
Guilan University of Medical Sciences

Spring 2023. Vol 32. Num 1

Research Paper

Association of *CYP2D6*4* Polymorphism With Response to Atorvastatin in Patients With High Low-Density Lipoprotein Level in Northern Iran, Guilan Provice

Raziyeh Asadollahpour[1, 2], Faeze Khaghani[2], Fardin Mirbolouk[3], Anvarsadat Kianmehr[4], Omid Goodarzvand[2], Sara Dabirian[2], Mohammad Sadegh Alipour[5], Ehsan Zamani[6], *Mehdi Evazalipour[2]

1. Student Research Committee, School of Pharmacy, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran.
2. Department of Pharmaceutical Biotechnology, School of Pharmacy, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran.
3. Cardiovascular Diseases Research Center, Department of Cardiology Heshmat Hospital, School of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran.
4. Department of Medical Biotechnology, School of Advanced Technologies in Medicine, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran.
5. Statistical Research and Training Center, Statistical Center of Iran, Tehran, Iran.
6. Department of Pharmacology and Toxicology, School of Pharmacy, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran.

Use your device to scan and read the article online

Citation Asadollahpour R, khaghani F, Mirbolouk F, Kianmehr A, Goodarzvand O, Dabirian S, et al. [Association of *CYP2D6*4* Polymorphism With Response to Atorvastatin in Patients With High Low-Density Lipoprotein Level in Northern Iran, Guilan Provice (Persian)]. Journal of Guilan University of Medical Sciences. 2023; 32(1):40-53. https://doi.org/10.32598/JGUMS.32.1.1693.2

https://doi.org/10.32598/JGUMS.32.1.1693.2

CC BY NC

Received: 13 Apr 2022
Accepted: 23 Oct 2022
Available Online: 01 Apr 2023

Keywords:
Atorvastatin, CYP2D6, Polymorphism, LDL

ABSTRACT

Background People who take statins respond differently to them due to genetic differences. One of the most significant enzymes involved in drug metabolism is cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) enzyme, coded by the CYP2D6 gene. Individuals who carry two non-functional alleles in this gene are considered as poor metabolizers. Recognizing poor metabolizers may help prevent adverse effects of drugs.

Objective This study aims to assess the association of *CYP2D6*4*, as the most frequent non-functional allele of CYP2D6 gene, and response to atorvastatin in patients with high low-density lipoprotein (LDL) level in northern Iran.

Methods A total of 180 patients with high LDL level underwent treatment with atorvastatin for 8 weeks to assess their response. They were assessed in terms of *CYP2D6*4* polymorphism using the amplification-refractory mutation system/polymerase chain reaction method and the results were validated by the sanger sequencing method. At the end, the association between *CYP2D6*4* allele and response to atorvastatin was assessed.

Results In patients, the percentage of the *CYP2D6*4* variant was 7%. This allele was not observed in homozygous patients. There was no significant association between *CYP2D6*4* polymorphism and response to atorvastatin, which might be due to low frequency of *CYP2D6*4* in patients. The observed allelic frequency was close to the frequency reported in previous studies for healthy Iranian people.

Conclusion It seems that *CYP2D6*4* polymorphism is not the cause of poor metabolism in poor metabolizers in northern Iran. Therefore, to diagnose poor metabolizers in this region, further studies on other genes are recommended.

**** Corresponding Author:***
Mehdi Evazalipour
Address: Department of Pharmaceutical Biotechnology, School of Pharmacy, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran.
Tel: +98 (912) 2843291
E-Mail: evazalipour@gums.ac.ir

Extended Abstract

Introduction

Statins are inhibitors of Hydroxymethylglutaryl-CoA (HMG-CoA) reductase and statin therapy is used for prevention of atherosclerosis [1]. People who take statins respond differently to these drugs. Genetic differences are one of the factors in these different responses [2]. Given that the serum level of Statins increases in patients with poor metabolizers and results in side effects that occur more rapidly, it is important to diagnose poor metabolizers [3, 4]. One of the most significant enzymes involved in drug metabolism is the cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) [6]. This enzyme is coded by the CYP2D6 gene, which is one of the most polymorphic genes in the cytochromes family [12]. The *CYP2D6*4* polymorphism is the most frequent non-functional allele in the Middle East [14]. In this study, we aim to assess the association between *CYP2D6*4* and response to atorvastatin among patients with high low-density lipoprotein (LDL) in northern Iran.

Methods

A total of 180 patients (127 females and 53 males) with high LDL level were recruited in this study. All patients were treated with 10, 20 or 40 mg atorvastatin (Sobhan Darou, Tehran, Iran). The level of LDL was measured before and after atorvastatin therapy.

DNA was extracted from the whole blood sample using the DNP kit (CinnaGen, Tehran, Iran). Genotyping of *CYP2D6*4* allele was performed using amplification-refractory mutation system-polymerase chain reaction (ARMS-PCR) technique. Specific primers were designed for both wild type (G) and mutant (A) sequences using the online NCBI primer blast and Primer3Plus tools. The PCR was performed in 20 µl volume, containing 10 µl master mix, 2 µl DNA, various volume of forward and reverse primers, and distilled water. The PCR included 0.5 µl of each forward and reverse primers to amplify wild-type (WT) sequence (forward: 5'-CCGCATCTCCCACCCCCAG-3', reverse: 5'-AGACTCCTCGGTCTCTCGCT-3') and 1 µl for each primer to amplify mutant sequence (forward: 5'-TTGGAGTGGGTGGTG-

Table 1. *CYP2D6*4* allelic frequency among patients consuming various dose of atorvastatin

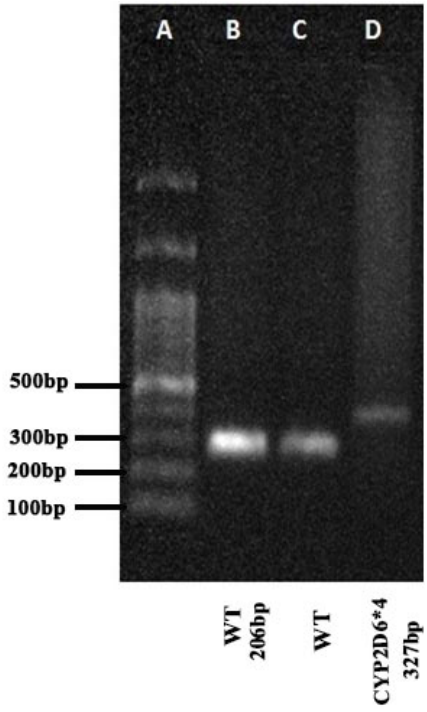
Dose	Statistics	WT (G)	*CYP2D6*4* (A)	Total
10 mg	Count	98	8	106
	Within dose (%)	92.5	7.5	100.0
	Within alleles (%)	29.3	32.0	29.4
	Total (%)	27.2	2.2	29.4
20 mg	Count	212	16	228
	Within dose (%)	93.0	7.0	100.0
	Within alleles (%)	63.3	64.0	63.3
	Total (%)	58.9	4.4	63.3
40 mg	Count	25	1	26
	Within dose (%)	96.2	3.8	100.0
	Within alleles (%)	7.5	4.0	7.2
	Total (%)	6.9	3	7.2
Total	Count	335	25	360
	Within dose (%)	93.1	6.9	100.0
	Within alleles (%)	100.0	100.0	100.0
	Total (%)	93.1	6.9	100.0

Table 2. The LDL levels before and after treatment in individuals with WT/WT and *CYP2D6*4*/WT genotypes, taking different doses of atorvastatin

Dose	Group	Mean±SD			*P
		LDL			
		Baseline	Secondary	Change	
10 mg	WT/WT	131±31	92±22	39±10.86	0.001
	*CYP2D6*4*/WT	126±45	87±33	39±13.11	0.012
	P**	0.670	0.634	0.951	-
20 mg	WT/WT	142±33	90±27	52±12.28	0.001
	*CYP2D6*4*/WT	145±36	95±28	50±16.88	0.001
	P**	0.637	0.496	0.747	-
40 mg	WT/WT	151±37	81±24	70±16.84	0.001
	*CYP2D6*4*/WT	143	72	71	-
	P**	0.769	0.923	0.923	-

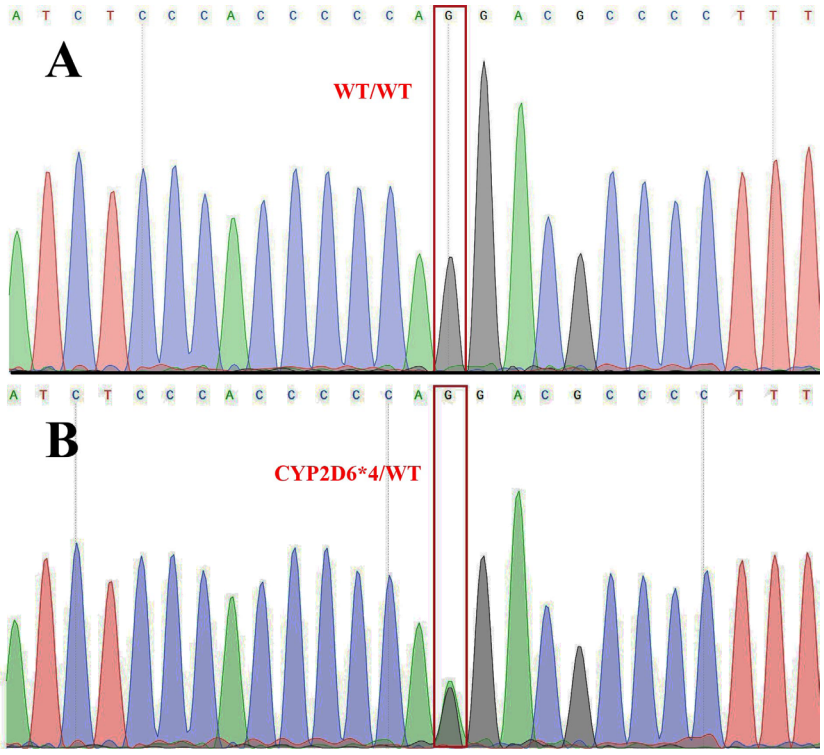
* Wilcoxon test; ** Mann-Whitney U test

Journal of
Guilan University of Medical Sciences



Journal of
Guilan University of Medical Sciences

Figure1. Amplification bands of WT and mutant sequences with WT and *CYP2D6*4* allele. Lane A: 100bp DNA ladder; lanes B and C: 206bp band amplified in presence of WT allele G; and lane D: 327bp band amplified in presence of *CYP2D6*4* allele A.



Journal of
Guilan University of Medical Sciences

Figure 2. PCR sequencing results. A: normal homozygous genotype (WT/WT, GG) and B: heterozygous genotype (*CYP2D6*4*/WT).

GATGG-3', reverse: 5'-GGGGCGAAAGGGGCGTCT-3') (Table 1). The PCR started with 5 minutes of initial denaturation at 95ºC, followed by three-step cycles: incubation for 30 seconds at 95ºC, 30 seconds at annealing temperature (68.5ºC for WT sequence and 71.5 for mutant sequence), and 30 seconds at 72ºC. The PCR was finalized by incubation at 72ºC for 7 minutes. The three-step cycle was repeated 28 times to amplify the WT sequence and 27 times to amplify the mutant sequence (Figure 1).

The results were validated by the Sanger sequencing method in BIONEER company (Daejeon, South Korea) (Figure 2). Statistical analysis was performed in SPSS v.16 software. The amount of reduced LDL in patients with different genotypes (WT/WT and *CYP2D6*4*/WT) based on the used doses of atorvastatin was compared by Kruskal-Wallis test. The Wilcoxon signed-rank test was used to compare the amount of reduced LDL with baseline LDL level and secondary LDL level (after treatment).

Results

In the patients, the percentage of the WT allele G was 93% (n=335) and the percentage of *CYP2D6*4* allele A was 7% (n=25). The *4/*4 (AA) genotype was not observed in any patients. The majority of patients (n=155, 86.1%) were normal homozygous (WT/WT) with GG genotype. The percentage of WT/*4 (GA) genotype was 13.9% (n=25). In all three dosage groups, the number of *CYP2D6*4* allele was lower than that of WT allele. The frequency of *CYP2D6*4* and WT alleles was almost the same among the three dosage groups.

The amount of LDL reduction was not significantly different between patients with WT/WT and *CYP2D6*4*/WT genotypes in any dosage groups (P>0.05) (Table 2).

There was no significant association between different genotypes and LDL parameters (baseline LDL level, secondary LDL level, and LDL reduction rate) (P>0.05), although the amount of reduced LDL was significant in individuals with two different genotypes using different dosages of atorvastatin (10, 20, and 40 mg) compared to baseline and secondary LDL levels.

Discussion

There is no association between *CYP2D6*4* and response to atorvastatin. Low allelic frequency might be the reason for non-significance of this association. Considering the low frequency of *CYP2D6*4* variant and *4/*4 genotype, *CYP2D6*4* variant probably is not related to poor metabolizers, especially poor metabolizers of atorvastatin in northern Iran.

Therefore, to distinguish poor metabolizers in this region, further studies on other genes are recommended.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

Informed written consent was obtained from all participants. This study was approved by the Research Ethics Committee of Guilan University of Medical Sciences (Code: IR.GUMS.REC.1396.340).

Funding

The data presented in this research is a part of the general Ph.D. thesis of Mrs. Razia Asadullahpour, and it was done with the support of the Research and Technology Vice-Chancellor of Gilan University of Medical Sciences.

Authors' contributions

Conceptualization: Mehdi Evazalipour; Supervision: mehdi evazalipour and fardin mirbolouk methodology: Mehdi Evazalipour, Omid Goodarzvand, Sara Dabirian, and Mohammad Sadegh Alipour; Software: Mehdi Evazalipour, Omid Goodarzvand and Mohammad Sadegh Alipour; Data curation: Mehdi Evazalipour, Raziyeh Asadollahpour, Mohammad Sadegh Alipour, and Ehsan Zamani; Editing & review: Mehdi Evazalipour, Anvarsadat Kianmehr, and Ehsan Zamani; Investigation: Raziyeh Asadollahpour, Faeze khaghani, Fardin Mirbolouk, Omid Goodarzvand, Anvarsadat Kianmehr, Sara Dabirian, and Ehsan Zamani; Writing original draft: and Visualization: Faeze khaghani; Writing: Anvarsadat Kianmehr.

Conflicts of interest

The authors declared no conflict of interest.

Acknowledgements

The authors are supported by the Research Council of the University of Medical Sciences Guilan appreciates and thanks.

مقاله پژوهشی

پلی‌مورفیسم غیرعملکردی *CYP2D6*4*؛ گزارش فراوانی و بررسی ارتباط با پاسخ به آتورواستاتین در بیماران مبتلا به LDL خون بالا در شمال ایران، استان گیلان

راضیه اسدالله‌پور[۱،۲]، فائزه خاقانی[۲]، فردین میربلوک[۳]، انورسادات کیانمهر[۴]، امید گودرزوند[۲]، سارا دبیریان[۲]، محمدصادق علیپور[۵]، احسان زمانی[۶]، *مهدی عوضعلی‌پور[۲]

۱. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم‌پزشکی گیلان، رشت، ایران.
۲. گروه بیوتکنولوژی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم‌پزشکی گیلان، رشت، ایران.
۳. مرکز تحقیقات بیماری‌های قلب و عروق، دانشکده پزشکی، گروه قلب بیمارستان حشمت، دانشگاه علوم‌پزشکی گیلان، رشت، ایران.
۴. گروه زیست‌فناوری پزشکی، دانشکده فناوری‌های نوین، دانشگاه علوم‌پزشکی گلستان، گرگان، ایران.
۵. مرکز تحقیقات و آموزش آمار، مرکز آمار ایران، تهران، ایران.
۶. گروه فارماکولوژی و سم‌شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم‌پزشکی گیلان، رشت، ایران.

Use your device to scan and read the article online

Citation Asadollahpour R, khaghani F, Mirbolouk F, Kianmehr A, Goodarzvand O, Dabirian S, et al. [Association of *CYP2D6*4* Polymorphism With Response to Atorvastatin in Patients With High Low-Density Lipoprotein Level in Northern Iran, Guilan Provice (Persian)]. Journal of Guilan University of Medical Sciences. 2023; 32(1):40-53. https://doi.org/10.32598/JGUMS.32.1.1693.2

https://doi.org/10.32598/JGUMS.32.1.1693.2

تاریخ دریافت: ۲۴ فروردین ۱۴۰۱
تاریخ پذیرش: ۰۱ آبان ۱۴۰۱
تاریخ انتشار: ۱۲ فروردین ۱۴۰۲

کلیدواژه‌ها:
آتورواستاتین، CYP2D6، پلی‌مورفیسم، LDL

چکیده

زمینه تفاوت‌های ژنتیکی از علل مهم پاسخ متفاوت افراد به استاتین‌ها هستند. یکی از مهم‌ترین آنزیم‌های دخیل در متابولیسم دارو، CYP2D6 است که توسط ژن CYP2D6 کدگذاری می‌شود. افرادی که حامل دو آلل غیرعملکردی در این ژن هستند به‌عنوان متابولیزکننده ضعیف در نظر گرفته می‌شوند. شناخت متابولیزکننده‌های ضعیف می‌تواند در پیشگیری از عوارض جانبی داروها کمک‌کننده باشد.

هدف در این مطالعه برای اولین‌بار ارتباط بین شایع‌ترین آلل غیرعملکردی ژن CYP2D6 یعنی *CYP2D6*4* و پاسخ آن به آتورواستاتین در افراد ایرانی بررسی شد.

روش‌ها تعداد ۱۸۰ فرد مبتلا به LDL بالا به‌مدت ۸هفته داروی آتورواستاتین مصرف کردند. سپس پاسخ آن‌ها به دارو ارزیابی شد. بیماران ازنظر وجود پلی‌مورفیسم *CYP2D6*4* با استفاده از روش ARMS-PCR بررسی شدند. نتایج بررسی ژنتیکی با توالی‌یابی سنگر تأیید شدند. درانتها ارتباط بین آلل *CYP2D6*4* و پاسخ به آتورواستاتین ارزیابی شد.

یافته‌ها در جمعیت مورد مطالعه، فراوانی واریانت *CYP2D6*4*، ۷ درصد بود و این آلل در حالت هموزیگوت مشاهده نشد. ارتباط آماری معنی‌داری بین این پلی‌مورفیسم و پاسخ به آتورواستاتین وجود نداشت. فراوانی آللی مشاهده‌شده مشابه با یافته‌های قبلی حاصل از بررسی افراد سالم ایرانی بود. عدم وجود ارتباط میان پلی‌مورفیسم *CYP2D6*4* و پاسخ به آتورواستاتین ممکن است به علت کم بودن فراوانی این واریانت در جمعیت مورد بررسی باشد.

نتیجه‌گیری باتوجه‌به یافته‌های این پژوهش، به نظر می‌رسد پلی‌مورفیسم *CYP2D6*4* عامل متابولیسم ضعیف در متابولیزکننده‌های ضعیف شمال ایران نباشد؛ بنابراین برای تشخیص متابولیزکننده‌های ضعیف در این منطقه، انجام مطالعات گسترده‌تری روی سایر ژن‌ها توصیه می‌شود.

* **نویسنده مسئول:**
مهدی عوضعلی‌پور
نشانی: رشت، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، دانشکده داروسازی، گروه بیوتکنولوژی دارویی.
تلفن: ۲۸۴۳۲۹۱ (۹۱۲) ۹۸+
رایانامه: evazalipour@gums.ac.ir

مقدمه

استاتین‌ها مهارکننده‌های هیدروکسی‌متیل‌گلوتاریل‌کوآ ردوکتاز[1] هستند. این داروها برای پیشگیری از آترواسکلروزس[2] استفاده می‌شوند [۱]. افراد، پاسخ‌گویی متفاوتی به استاتین‌ها دارند. تفاوت‌های ژنتیکی یکی از عوامل مؤثر در پاسخ‌گویی متفاوت به این داروهاست [۲]. در بیمارانی که متابولیزکننده ضعیف هستند، سطح سرمی استاتین‌ها افزایش می‌یابد و به عوارض جانبی منجر می‌شود که سریع‌تر از حالت عادی رخ می‌دهند. به همین دلیل تشخیص متابولیزکننده‌های ضعیف از اهمیت خاصی برخوردار است [۳، ۴].

اکثر داروها در افراد مختلف، اثرات متفاوتی ایجاد می‌کنند که این خود نتیجه تنوع قابل‌توجه آنزیم‌های متابولیسم‌کننده دارو در بین افراد است. ابرخانواده سیتوکروم[3] P450 آنزیم‌های اصلی متابولیزکننده دارو را که مسئول متابولیسم اکثر داروها هستند، دربر می‌گیرد [۵]. آنزیم CYP2D6 یکی از مهم‌ترین آنزیم‌های دخیل در متابولیسم داروها و یکی از اعضای این ابرخانواده است [۶]. فعالیت این آنزیم ممکن است در بین افراد از صفر تا افزایش‌یافته متفاوت باشد [۷، ۸]. این آنزیم تفاوت‌های بین‌فردی را نشان می‌دهد که می‌تواند به عواقب بالینی قابل توجهی منجر شود [۹، ۱۰]. ازاین‌رو، بیماران باتوجه‌به ظرفیتشان برای متابولیسم دارو به ۴ دسته تقسیم می‌شوند: متابولیزکننده‌های ضعیف[4]، متوسط[5]، گسترده[6] و فوق سریع[7] [۷]. این گروه‌ها ممکن است با مشکلات مختلفی روبه‌رو شوند. دُز استاندارد دارو ممکن است برای PMها مؤثر نباشد. همچنین این احتمال وجود دارد که اثر نامطلوبی بر UM داشته باشد. ژنوتیپ می‌تواند به شناسایی متابولیزکننده‌های مختلف کمک کند. افرادی که حامل دو آلل غیرعملکردی در ژن CYP2D6 هستند، به‌عنوان PM و افرادی که دارای دو آلل فعال[8] هستند به‌عنوان UM در نظر گرفته می‌شوند [۱۱].

آنزیم CYP2D6 توسط ژن CPY2D6 که روی بازوی بلند کروموزوم ۱۳ قرار دارد، کدگذاری می‌شود. این ژن ۴۳۸۲ جفت‌باز از ژنوم را دربر می‌گیرد و متشکل از ۹ اگزون و ۸ اینترون است. ژن CPY2D6 یکی از چندشکل‌ترین[9] ژن‌ها در خانواده سیتوکروم‌هاست [۱۲]. تاکنون بیش از ۱۰۰ جهش در این ژن شناسایی شده است [۱۳]. این جهش‌ها ممکن است عملکردی[10] (آلل‌های رایج از این نوع: *1 و *2) یا غیرعملکردی[11] (*3، *4، *5 و *6) باشند. علاوه‌براین، بعضی از این جهش‌ها مانند *10، *17 و *41 عملکرد را کاهش می‌دهند [۱۳]. پلی‌مورفیسم CPY2D6*4 یک آلل نول[12] در انتهای ۳' اینترون ۳ است که باعث مختل شدن ویرایش می‌شود. در این جایگاه، نقص ویرایشی به تولید mRNA بلندتر با کدون توقف زودرس[13] منجر می‌شود [۱۲]. به‌علاوه این آلل، شایع‌ترین آلل غیرعملکردی در خاورمیانه است [۱۴]. ازآنجاکه افراد حامل دو آلل غیرعملکردی در ژن CYP2D6، به‌عنوان متالولیزکننده ضعیف در نظر گرفته می‌شوند [۱۱]، این آلل برای بررسی در این مطالعه انتخاب شد.

در این مطالعه، ۱۸۰ بیمار ایرانی (۵۳ مرد و ۱۲۷ زن) مبتلا به LDL بالا، ازنظر پلی‌مورفیسم *CYP2D6*4* بررسی شدند. همه بیماران به‌مدت ۸ هفته تحت درمان با آتورواستاتین[14] قرار گرفتند. سپس ارتباط بین *CYP2D6*4* و پاسخ به آتورواستاتین برای اولین‌بار در بیماران ایرانی مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها

نمونه‌ها

در این پژوهش ۱۸۰ بیمار مراجعه‌کننده به بیمارستان حشمت (شهر رشت) طی سال‌های ۱۳۹۵ تا ۱۳۹۶ وارد مطالعه شدند. این جمعیت شامل ۱۲۷ زن (۷۰/۶ درصد) و ۵۳ مرد (۲۹/۴ درصد) بود که بین ۱۴ تا ۹۵ سال داشتند و میانگین سنی آن‌ها ۹/۱۱±۵۶/۵۷ سال بود. سطح LDL آزمودنی‌ها بین ۷۰ تا ۱۹۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود.

افراد سیگاری، الکلی، افراد با سابقه فامیلی با کلسترول بالا، بیماران دارای تری‌گلیسیرید بالا (بیشتر از ۴۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)، بیماری تیروئید (سطح TSH بیشتر از ۵ میلی‌یونیت بر لیتر[15] یا کمتر از ۰/۴ میلی‌یونیت بر لیتر)، بیماری‌های کلیوی (کراتینین سرم بیشتر از ۲ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر در زنان و بیشتر از ۲/۵ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر در مردان)، بیماری‌های کبدی (سطح ALT بیشتر از ۴۰ واحد بین‌المللی در لیتر[16] و دیابت ملیتوس (افرادی که در ۲ آزمایش متوالی قند خون ناشتای[17] بالای ۱۴۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر داشته باشند)، زنان باردار و زنانی که قرص ضدبارداری استفاده می‌کردند و افرادی که از دیگر داروهای کاهنده چربی خون به‌طور هم‌زمان استفاده می‌کردند، از مطالعه حذف شدند. این افراد به‌مدت ۸ هفته تحت درمان با آتورواستاتین (سبحان‌دارو، تهران، ایران) با دُز پایه قرار گرفتند و در ادامه پس از ۸ هفته و پاسخ‌دهی به درمان، نمونه‌گیری جهت استخراج DNA از خون با کسب رضایت آگاهانه از بیماران انجام

1. Hydroxymethylglutaryl-CoA
2. Atherosclerosis
3. Cytochrome P450 (CYP)
4. Poor metabolizer (PM)
5. Intermediate (IM)
6. Extensive metabolizer (EM)
7. Ultra-rapid metabolizer (UM)
8. Active variant
9. Polymorphic
10. Functional
11. Non-functional
12. Null
13. Premature stop codon
14. Atorvastatin
15. mU/L
16. IU/L
17. Fast blood sugar (FBS)

جدول ۱. لیست و مقدار مواد واکنش PCR جهت تکثیر قطعه ژنی حاوی پلی‌مورفیسم نرمال و واریانت *CYP2D6*4*

مواد واکنش PCR	پلی‌مورفیسم وحشی (WT)	*CYP2D6*4*
DNA الگو	۲ میکرولیتر	۲ میکرولیتر
مسترمیکس PCR	۱۰ میکرولیتر	۱۰ میکرولیتر
آغازگر روبه‌جلو	۰/۵ میکرولیتر	۱ میکرولیتر
آغازگر معکوس	۰/۵ میکرولیتر	۱ میکرولیتر
آب دیونیزه	۷ میکرولیتر	۶ میکرولیتر
حجم نهایی	۲۰ میکرولیتر	۲۰ میکرولیتر

مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان

شد. سطح LDL، قبل و بعد از درمان با آتورواستاتین اندازه‌گیری شد و دُز مناسب آتورواستاتین براساس غلظت LDL ایده‌آل باتوجه‌به شرایط هر بیمار تجویز شد. غلظت LDL هدف برای بیماران مبتلا به بیماری‌های عروق کرونری[18] ≥۷۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و در بیمارانی که مبتلا به این بیماری نیستند ≥۱۳۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر است [۱].

بررسی ژنتیکی

DNA از نمونه خون کامل با استفاده از کیت DNP (شرکت، سیناژن۱۹، تهران، ایران) استخراج شد. بررسی ژنتیکی آلل *CYP2D6*4* با استفاده از تکنیک ARMS-PCR انجام شد. این آلل همچنین با نام‌های g.1846G>A، G1846A و rs3892097 شناخته می‌شود و در اینترون ۳ رونوشت NM_000106.6 ژن CYP2D6 (c.506-1G>A) واقع است. آغازگر[20]های ویژه‌ای برای هر ۲ نوع توالی وحشی (G)[21] و توالی جهش‌یافته (A) با استفاده از برنامه‌های آنلاین NCBI Primer blast و Primer3Plus طراحی شدند (آغازگرها جهت تکثیر توالی وحشی رو به جلو[22]: 5'-CC AGACTCCTC-3'، معکوس[23]: 5'-GCATCTCCCACCCCCAG-3' و آغازگرها برای تکثیر توالی جهش‌یافته، رو به جلو: 5'-TTGGAGTGGGTGGTGGATGG-3'، معکوس: 5'-GGGGCGAAAGGGGCGTCT-3'). واکنش PCR در حجم ۲۰ میکرولیتر و با ترکیب مواد براساس جدول شماره ۱ انجام شد. برنامه PCR با ۵ دقیقه واسرشت[24] اولیه در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد شروع شد و با سیکل‌های ۳ مرحله‌ای ادامه یافت: ۳۰ ثانیه انکوباسیون در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد، ۳۰ ثانیه در دمای اتصال[25] (۶۸/۵ درجه سانتی‌گراد برای توالی وحشی و ۷۱/۵ درجه سانتی‌گراد برای فرم جهش‌یافته) و ۳۰ ثانیه در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد. واکنش PCR با انکوباسیون در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۷ دقیقه پایان یافت. این چرخه ۳ مرحله‌ای ۲۸ بار برای تکثیر توالی وحشی و ۲۷ بار برای تکثیر توالی جهش‌یافته تکرار شد. اندازه محصول PCR در حضور نوکلئوتید G (WT) و A (*CYP2D6*4*) در جایگاه g.1846 به ترتیب ۲۰۶ جفت‌باز و ۳۲۷ جفت‌باز بود (تصویر شماره ۱). نتایج با روش توالی‌یابی سنگر در شرکت BIONEER (دائجون، کره جنوبی) تأیید شد. ۲ مورد نمونه هتروزیگوت و ۱ مورد هموزیگوت برای این ناحیه تعیین توالی شدند (تصویر شماره ۲).

تجزیه‌وتحلیل آماری

به‌منظور تفسیر نتایج به‌دست‌آمده از بررسی‌های آزمایشگاهی، پارامترهای آماری کمی (عددی) موردنیاز بود؛ بنابراین از نسخه ۱۶ نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های آماری ازجمله، شاپیرو ویلک[26] و آزمون ویلکاکسون[27] استفاده شد و براساس تکنیک‌های آماری توصیفی (فراوانی، میانه، میانگین و انحراف‌معیار) نتایج حاصل ارائه شد. در این مطالعه مقادیر P<۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

بررسی ژنتیکی و فراوانی آللی

درمجموع ۱۸۰ فرد مبتلا به LDL بالا ازنظر وجود پلی‌مورفیسم *CYP2D6*4* در ژن CYP2D6 بررسی شدند. در این جمعیت، فراوانی آلل وحشی G، ۹۳ درصد (۳۳۵ آلل) و فراوانی آلل *CYP2D6*4* (A)، ۷ درصد (۲۵ آلل) بود. ژنوتیپ *4/*4 (AA)

18. Coronary heart disease (CHD)
19. CinnaGen
20. Primer
21. Wild type (WT)
22. Forward
23. Reverse
24. Initial denaturation
25. Annealing
26. Shapiro-Wilk Test
27. Wilcoxon signed-rank test

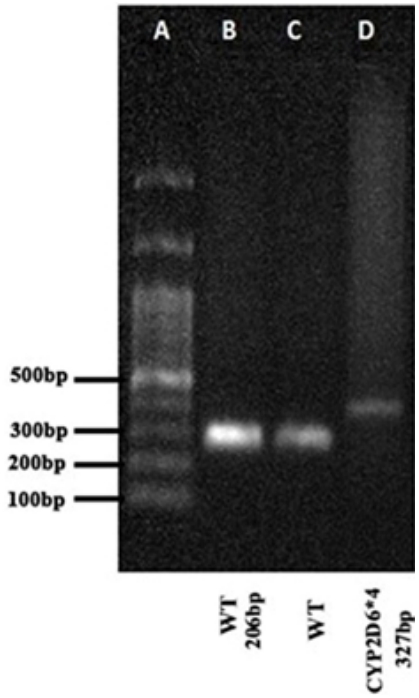
جدول ۲. سطح LDL اولیه، LDL ثانویه و تغییرات آن در افراد دارای ژنوتیپ‌های هموزیگوت نرمال (WT/WT) و هتروزیگوت (*CYP2D6*4*/WT)

دُز دارو	ژنوتیپ	میانگین±انحراف‌معیار			سطح معناداری†
		LDL			
		اولیه	ثانویه*	تغییرات	
۱۰ میلی‌گرم	هموزیگوت نرمال(n=۴۵)	۱۳۱/۰±۳۱/۰	۹۲/۰±۲۲/۰	۳۸/۸±۱۰/۹	۰/۰۰۱
	هتروزیگوت (n=۸)	۱۲۶/۰±۴۵/۰	۸۷/۰±۳۳/۰	۳۸/۲±۱۳/۱	۰/۰۱۲
	سطح معناداری‡	۰/۷	۰/۶	۰/۹	
۲۰ میلی‌گرم	هموزیگوت نرمال (n=۹۸)	۱۴۲/۰±۳۳/۰	۹۰/۰±۲۶/۰	۵۲/۱۷±۱۲/۳	۰/۰۰۱
	هتروزیگوت (n=۱۶)	۱۴۵/۰±۳۶/۰	۹۵/۰±۲۸/۰	۵۰/۳۸±۱۶/۹	۰/۰۰۱
	سطح معناداری‡	۰/۶	۰/۵	۰/۷	
۴۰ میلی‌گرم	هموزیگوت نرمال (n=۱۲)	۱۵۱/۰±۳۸/۰	۸۱/۰±۲۵/۰	۷۰/۲۵±۱۶/۵	۰/۰۰۱
	هتروزیگوت (n=۱)	۱۴۳/۰	۷۲/۰	۷۱/۰	–
	سطح معناداری‡	–	–	–	

*سطح LDL پس از مصرف دارو؛ †آزمون ویلکاکسون؛ ‡آزمون من ویتنی

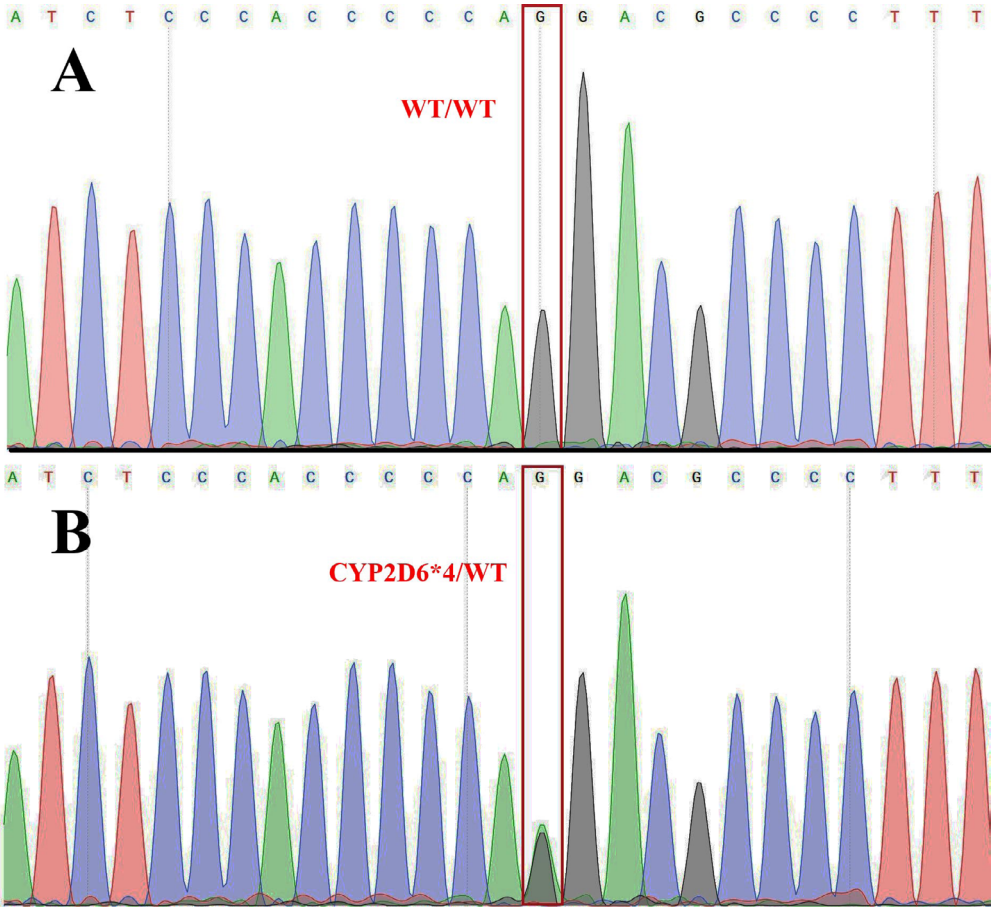
مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان

در هیچ فردی مشاهده نشد. اکثر افراد (۱۵۵ مورد، ۸۶/۱ درصد) هموزیگوت نرمال (WT/WT) و حامل ژنوتیپ GG بودند. فراوانی ژنوتیپ (GA) WT/*4، ۱۳/۹ درصد (۲۵ مورد) بود. ژنوتیپ هموزیگوت نرمال، حالت غالب در هر ۲ گروه زنان و مردان بود. درمجموع ۱۱۵ زن و ۴۰ مرد (۹۰/۵ درصد از زنان و ۷۵/۵ درصد از مردان) ژنوتیپ GG (WT/WT) را نشان دادند. همچنین ۱۲ زن و ۱۳ مرد (۹/۵ درصد از زنان و ۲۴/۵ درصد از مردان) ژنوتیپ هتروزیگوت (GA) داشتند.



مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان

تصویر ۱. ستون A نشانگر DNA با ۱۰۰ جفت باز است، ستون B و C باند ۲۰۶ جفت‌بازی را نشان می‌دهد که در حضور آلل WT (G) تکثیر شده است. ستون D نشان‌دهنده باند ۳۲۷ جفت‌بازی است که در حضور آلل *CYP2D6*4* (A) تکثیر شده است.



تصویر ۲. نتایج توالی‌یابی PCR
A) ژنوتیپ نرمال هموزیگوت (WT/WT, GG) در یک بیمار را نشان می‌دهد. B) یک مورد هتروزیگوت را نشان می‌دهد.

در این مطالعه مجموعاً ۲۵ آلل *CYP2D6*4* شناسایی شد. تعداد آلل‌های *CYP2D6*4* شناسایی‌شده در بیمارانی که دُزهای ۱۰، ۲۰ و ۴۰ میلی‌گرم مصرف می‌کردند به‌ترتیب ۸، ۱۶ و ۱ (۳۲ درصد، ۶۴ درصد و ۴ درصد) بود. از میان ۳۳۵ آلل وحشی شناسایی‌شده، ۲۹/۲ درصد (۹۸ آلل) در بیمارانی که دُز ۱۰ میلی‌گرمی آتورواستاتین مصرف کرده بودند و ۶۳/۳ درصد (۲۱۲ آلل) در افرادی که دُز ۲۰ میلی‌گرم دارو مصرف کرده بودند، مشاهده شد. ۷/۵ درصد (۲۵ آلل) باقی‌مانده در افرادی که ۴۰ میلی‌گرم دارو مصرف کرده بودند، شناسایی شد.

در هر ۳ گروه بیماران مصرف‌کننده دُزهای گوناگون، تعداد آلل *CYP2D6*4* کمتر از آلل وحشی بود. فراوانی آلل‌های *CYP2D6*4* و وحشی تا حدودی در هر ۳ گروه یکسان بود. در بین بیمارانی که ۱۰ میلی‌گرم آتورواستاتین مصرف کردند، ۹۸ آلل وحشی (G، ۹۲/۵ درصد) و ۸ آلل A) *CYP2D6*4*، (۷/۵ درصد) شناسایی شدند. درمجموع ۲۱۲ آلل وحشی (۹۳ درصد) و ۱۶ آلل *CYP2D6*4* (۷ درصد) در گروهی از بیماران که از دُز ۲۰ میلیگرمی آتورواستاتین استفاده کرده بودند، مشاهده شد. همچنین در افرادی که دُز ۴۰ میلی‌گرمی مصرف می‌کردند، ۹۶/۲ درصد (۲۵ آلل) از آلل‌های تشخیص‌داده‌شده آلل وحشی و ۳/۸ درصد (۱ آلل) *CYP2D6*4* بودند.

پاسخ‌گویی به آتورواستاتین

همه بیماران به‌مدت ۸ هفته تحت درمان با آتورواستاتین قرار گرفتند. اکثر بیماران (۱۱۴ مورد، ۶۳/۳ درصد)، دُز ۲۰ میلی‌گرم آتورواستاتین، ۲۹/۵ درصد (۵۳ مورد) دُز ۱۰ میلی‌گرم و ۷/۲ درصد (۱۳ مورد) دُز ۴۰ میلی‌گرم آتورواستاتین را مصرف کردند.

در این بررسی، توزیع LDL براساس آزمون شاپیرو ویلک سنجیده شد. نتایج بیانگر آن بود که میزان کاهش LDL از توزیع نرمال پیروی نمی‌کند ($P<0/01$)؛ بنابراین برای مقایسه اثرات پلی‌مورفیسم *CYP2D6*4* در ۲ گروه نرمال و هتروزیگوت بر میزان LDL اولیه، LDL ثانویه و میزان کاهش LDL برحسب دُز مصرفی آتورواستاتین، از آزمون ناپارامتریک کروسکال والیس استفاده شد.

نتایج حاصل بیانگر این است که میزان کاهش LDL با دُزهای ۱۰ میلی‌گرم (P=۰/۹۵۱)، ۲۰ میلی‌گرم (P=۰/۷۴۷) و ۴۰ میلی‌گرم (P=۰/۹۲۳) در ژنوتیپ‌های نرمال و هتروزیگوت اختلاف آماری معناداری نداشته است.

در گروهی که دُز ۱۰ میلی‌گرمی آتورواستاتین مصرف می‌کردند، میانگین سطح LDL قبل از مصرف دارو در بیماران دارای ژنوتیپ هموزیگوت نرمال (۴۵ مورد) و هتروزیگوت (۸ مورد) به‌ترتیب ۱۳۱ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و ۱۲۶ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود. در این افراد، میانگین سطح LDL پس از مصرف آتورواستاتین به ۹۲ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و ۸۷ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر کاهش یافت (P=۰/۹۵) (جدول شماره ۲).

در گروه مصرف‌کننده ۲۰ میلی‌گرم آتورواستاتین، میانگین سطح LDL در بیماران با ژنوتیپ نرمال هموزیگوت (۹۸ مورد) پس از مصرف دارو از ۱۴۲ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به ۹۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و در بیماران با ژنوتیپ هتروزیگوت (۱۶ مورد) از ۱۴۵ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به ۹۵ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر تغییر کرد (P=۰/۷۴) (جدول شماره ۲).

میانگین سطح LDL در بیماران با ژنوتیپ هموزیگوت نرمال که دُز ۴۰ میلی‌گرم از دارو را استفاده کردند (۱۲ مورد) از ۱۵۱ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به ۸۱ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر تغییر کرد (P=۰/۹۲). میانگین سطح LDL در افراد دارای ژنوتیپ هتروزیگوت با مصرف ۴۰ میلی‌گرم آتورواستاتین (۱ مورد)، از ۱۴۳ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به ۷۲ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر تغییر یافت. تنها یک بیمار در این گروه وجود داشت، بنابراین ارزیابی وجود ارتباط ممکن نبود.

ارتباط پلی‌مورفیسم *CYP2D6*4* با سطح LDL اولیه

جهت مقایسه میزان کاهش LDL با LDL اولیه و ثانویه به تفکیک دُز دارو و ژنوتیپ در پلی‌مورفیسم *CYP2D6*4*، از آزمون ویلکاکسون استفاده شد.

در گروه مصرف‌کننده دُز ۱۰ میلی‌گرم، نتایج بیانگر آن است که میزان کاهش LDL در آلل نرمال با میانگین تغییرات ۱۰/۸۶±۳۸/۷۸ و میانه ۳۹ (P=۰/۰۰۱) و آلل هتروزیگوت با میانگین تغییرات ۱۳/۱۱±۳۸/۲۵ و میانه ۳۸ (P=۰/۰۱۲) براساس آزمون ویلکاکسون معنادار بوده است. در هر ۲ گروه کاهش LDL قابل توجه بود، اما میزان LDL اولیه (P=۰/۶۷) و LDL ثانویه (P=۰/۶۳) و تغییرات آن (P=۰/۹۵) در ۲ گروه نرمال و موتانت ازنظر آماری معنادار نبود (P>۰/۰۵).

در گروه مصرف‌کننده دُز ۲۰ میلی‌گرم، نتایج بیانگر آن است که میزان کاهش LDL در افراد با ژنوتیپ نرمال با میانگین تغییرات ۱۲/۲۸±۵۲/۱۷ و میانه ۵۱ (P=۰/۰۰۱) و ژنوتیپ هتروزیگوت با میانگین تغییرات ۱۶/۸۸±۵۰/۳۸ و میانه ۵۱/۵ بر اساس آزمون ویلکاکسون معنادار بوده است (P=۰/۰۰۱). در هر ۲ گروه کاهش LDL قابل توجه بود، اما میزان LDL اولیه (P=۰/۴۹)، LDL ثانویه (P=۰/۶۳) و تغییرات آن (P=۰/۷۴) در ۲ گروه نرمال و موتانت ازنظر آماری معنادار نبود (P>۰/۰۵).

در گروه مصرف‌کننده دُز ۴۰ میلی‌گرم، نتایج بیانگر آن است که میزان کاهش LDL در آلل نرمال با میانگین تغییرات ۱۶/۵۱±۷۰/۲۵ و میانه ۷۴/۵ (P=۰/۰۰۱) براساس آزمون ویلکاکسون معنادار بوده است؛ اما در آلل هتروزیگوت با میانه ۷۲ به‌دلیل کمبود نمونه (۱ نفر) قابل مقایسه نیست. در هر ۲ گروه کاهش LDL قابل توجه بوده است، اما میزان LDL اولیه (P=۰/۹۲۳)، LDL ثانویه (P=۰/۷۶۹) و تغییرات آن (P=۰/۹۲۳) در ۲ گروه نرمال و موتانت ازنظر آماری معنادار نبود (P>۰/۰۵).

بحث

آنزیم CYP2D6 در مسیر متابولیک بسیاری از داروها نقش دارد. استاتین‌هایی چون آتورواستاتین دارای متابولیت‌های فعال هستند، بنابراین می‌توان فرض کرد که آنزیم CYP2D6 می‌تواند آن را تجزیه کند [۱۵-۱۷].

مطالعات نادری با نتایج متناقض وجود دارد که نقش ژن CYP2D6 را در فارماکوکینتیک و در پاسخ به استاتین بررسی کرده‌اند: لی و همکاران، رابطه بین ژن CYP2D6 و سیمواستاتین[28] را ارزیابی کردند. در مطالعه آن‌ها رابطه‌ای بین CYP2D6*10 (C188T)، یک پلی‌مورفیسم با عملکرد کاهش‌یافت و اثر سیمواستاتین بر بیماران هیپرلیپیدمیک[29] دیده شد [۱۸]. زوکارو و همکاران ارتباط بین ژنوتیپ CYP2D6 و پاسخ به استاتین‌ها را ارزیابی کردند و ارتباط معناداری را نشان دادند [۱۹]. در مطالعه دیگری نقش سایر پلی‌مورفیسم‌ها بررسی شد. چوی و همکاران نشان دادند پلی‌مورفیسم‌های CYP2D6*14، CYP2D6*5 و *CYP2D6*41* با فارماکوکینتیک سیمواستاتین مرتبط هستند [۲۰]، اما در مطالعه دیگری هیچ ارتباطی مشاهده نشد [۲۱]. به‌علاوه فروداکیس و همکاران ارتباطی بین *CYP2D6*4* و اثرات ماهیچه‌ای القاشده توسط آتورواستاتین مشاهده کردند که این اثرات ماهیچه‌ای قابل تعمیم به استاتین دیگری یعنی سیمواستاتین هم می‌باشد [۳].

باتوجه به نقش ژنوتیپ در شناسایی متابولیزکننده‌های ضعیف، ۱۸۰ بیمار مورد مطالعه حاضر با سطح LDL بالا ازنظر ژنتیکی بررسی شدند و نقش CYP2D6 در پاسخ آتورواستاتین مورد ارزیابی قرار گرفت. برای اولین‌بار فراوانی واریانت *CYP2D6*4* در بیماران ایرانی با سطح LDL بالا گزارش شد. مطالعات قبلی در ایران، افراد سالم را مورد بررسی قرار داده است. ارتباط این

28. Simvastatin
29. Hyperlipidemic

پلی‌مورفیسم غیرعملکردی با پاسخ آتورواستاتین نیز برای اولین‌بار در این جمعیت گزارش شد.

آلل *CYP2D6*4* که به‌عنوان آلل غیرعملکردی غالب در قسمتی دیگر در شمال ایران (مازندران) شناخته می‌شود، ۷ درصد از آلل‌های شناسایی‌شده در این مطالعه را تشکیل می‌دهد. مطالعات قبلی در شمال، جنوب و غرب ایران بر روی جمعیت‌های سالم، فراوانی نسبتاً مشابهی را برای این آلل گزارش کرده‌اند. این مقدار برای هر جمعیت به‌ترتیب ۹ درصد، ۱۰/۲ درصد و ۱۲/۵ درصد بوده است [۲۱-۲۳].

مطالعات بر روی بیمارانی از پاکستان و امارات متحده عربی نتایج مشابهی را ارائه داد [۲۴]. این آلل در جمعیت ایرانی فراوانی پایینی دارد که مغایر با نتایج مطالعات در قفقازی‌ها (سفیدپوستان اروپایی ۱۹/۱ درصد) است، اگرچه فراوانی آن از فراوانی دیده‌شده در آفریقایی‌ها (۵/۱ درصد) و آسیای شرقی (۰/۳ تا ۰/۵ درصد) بیشتر است [۱۳].

در این مطالعه حالت هموزیگوت پلی‌مورفیسم (*4*/4*) *CYP2D6*4* که به‌عنوان متابولیزکننده ضعیف در نظر گرفته می‌شود، مشاهده نشد. در مطالعات گذشته، این ژنوتیپ هموزیگوت با فراوانی کم در افراد ایرانی در سایر نقاط ایران (۱/۲ درصد در جنوب و ۳ درصد در غرب) مشاهده شده بود [۲۱-۲۳]. هیچ ارتباط آماری معناداری بین آلل *CYP2D6*4* و پاسخ آتورواستاتین در مطالعه حاضر وجود نداشت. گانوسی و همکاران مطالعه مشابهی روی جمعیت کرواسی انجام داده و ارتباط قابل ملاحظه‌ای را نشان دادند. آن‌ها فراوانی بیشتری را برای واریانت *CYP2D6*4* (۱۷/۴ درصد) و ژنوتیپ *4*/4* (۳/۷۹ درصد) گزارش کردند. رویز-ایروئلا و همکاران این موضوع را در اسپانیا بررسی کردند و فراوانی بالاتری برای ژنوتیپ *4*/4* (۶/۲ درصد) گزارش کردند. آن‌ها رابطه بین ژن CYP2D6، به‌ویژه واریانت CYP2D6*3 و درمان‌های استاتین را نشان دادند. رویز ایروئلا و همکاران فراوانی آللی پایین را به‌عنوان دلیلی برای یافتن ارتباط بین درمان با استاتین و واریانت دیگری از این ژن (CYP2D6*3) پیشنهاد کردند. با در نظر گرفتن کم بودن فراوانی *CYP2D6*4* در ایرانیان (در مقایسه با اروپایی‌ها و آمریکای شمالی) و باتوجه‌به پیشنهاد رویز-ایروئلا و همکاران، فراوانی پایین پلی‌مورفیسم *CYP2D6*4* می‌تواند دلیل احتمالی عدم ارتباط در این مطالعه باشد.

نتیجه‌گیری

در این مطالعه هیچ ارتباطی بین *CYP2D6*4* و پاسخ به آتورواستاتین مشاهده نشد. باتوجه‌به فراوانی کم واریانت *CYP2D6*4* و ژنوتیپ *4*/4*، احتمال دارد واریانت *CYP2D6*4* مربوط به متابولیزکننده‌های ضعیف در شمال ایران، به‌ویژه متابولیزکننده‌های ضعیف آتورواستاتین نباشد. بنابراین برای تشخیص متابولیزکننده‌های ضعیف در این ناحیه، بررسی بیشتر بر روی سایر ژن‌ها توصیه می‌شود.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

رضایت کتبی آگاهانه از همه افراد شرکت‌کننده در مطالعه دریافت شد. این مطالعه در کمیته اخلاق پژوهشی دانشگاه علوم‌پزشکی گیلان (کد ثبت: IR.GUMS.REC.1396.340) تصویب شده است.

حامی مالی

داده‌های ارائه‌شده در این پژوهش، بخشی از پایان‌نامه دکتری عمومی رشته داروسازی خانم راضیه اسدالله‌پور است و با حمایت معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی گیلان انجام شده است.

مشارکت نویسندگان

مفهوم‌سازی: مهدی عوضعلی‌پور؛ نظارت: فردین میربولوک؛ روش‌شناسی: محمدصادق علیپور، مهدی عوضعلی‌پور، امید گودرزوند و سارا دبیریان؛ نرم‌افزار: مهدی عوضعلی‌پور، امید گودرزوند و محمدصادق علیپور؛ گردآوری داده‌ها: محمدصادق علیپور، مهدی عوضعلی‌پور، احسان زمانی و راضیه اسدالله‌پور؛ ویرایش و بررسی: احسان زمانی، مهدی عوضعلی‌پور و انوار سادات کیانمهر؛ بررسی: احسان زمانی، راضیه اسدالله‌پور، فائزه خاقانی، فردین میربولوک، امید گودرزوند، انوار سادات کیانمهر و سارا دبیریان؛ پیش‌نویس اصلی و تصاویر: فائزه خاقانی؛ نگارش: انوار سادات کیانمهر.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

تشکر و قدردانی

از حمایت شورای تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی گیلان قدردانی و تشکر می‌شود.

References

[1] Zamani E, Mohammadbagheri M, Fallah M, Shaki F. Atorvastatin attenuates ethanol-induced hepatotoxicity via antioxidant and anti-inflammatory mechanisms. Research in Pharmaceutical Sciences. 2017; 12(4):315-21. [DOI:10.4103/1735-5362.212049] [PMID] [PMCID]

[2] Verschuren JJ, Trompet S, Wessels JA, Guchelaar HJ, de Maat MP, Simoons ML, et al. A systematic review on pharmacogenetics in cardiovascular disease: Is it ready for clinical application? European Heart Journal. 2012; 33(2):165-75. [DOI:10.1093/eurheartj/ehr239] [PMID]

[3] Frudakis TN, Thomas MJ, Ginjupalli SN, Handelin B, Gabriel R, Gomez HJ. *CYP2D6*4* polymorphism is associated with statin-induced muscle effects. Pharmacogenetics and Genomics. 2007; 17(9):695-707. [DOI:10.1097/FPC.0b013e328012d0a9] [PMID]

[4] Mulder AB, van Lijf HJ, Bon MA, van den Bergh FA, Touw DJ, Neef C, et al. Association of polymorphism in the cytochrome CYP2D6 and the efficacy and tolerability of simvastatin. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2001; 70(6):546-51. [DOI:10.1067/mcp.2001.120251] [PMID]

[5] Kiss ÁF, Tóth K, Juhász C, Temesvári M, Paulik J, Hirka G, et al. Is CYP2D6 phenotype predictable from CYP2D6 genotype? Microchemical Journal. 2018; 136:209-14. [DOI:10.1016/j.microc.2016.10.018]

[6] Owen RP, Sangkuhl K, Klein TE, Altman RB. Cytochrome P450 2D6. Pharmacogenetics and Genomics. 2009; 19(7):559-62. [DOI:10.1097/FPC.0b013e32832e0e97] [PMID] [PMCID]

[7] Zanger UM, Raimundo S, Eichelbaum M. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology. 2004; 369(1):23-37. [DOI:10.1007/s00210-003-0832-2] [PMID]

[8] Hicks JK, Swen JJ, Gaedigk A. Challenges in CYP2D6 phenotype assignment from genotype data: A critical assessment and call for standardization. Current Drug Metabolism. 2014; 15(2):218-32. [DOI:10.2174/1389200215666140202215316] [PMID]

[9] Nebert DW, Wikvall K, Miller WL. Human cytochromes P450 in health and disease. Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences. 2013; 368(1612):20120431. [DOI:10.1098/rstb.2012.0431] [PMID] [PMCID]

[10] Zhou ZW, Chen XW, Sneed KB, Yang YX, Zhang X, He ZX, et al. Clinical association between pharmacogenomics and adverse drug reactions. Drugs. 2015; 75(6):589-631. [DOI:10.1007/s40265-015-0375-0] [PMID]

[11] LLerena A, Naranjo ME, Rodrigues-Soares F, Penas-LLedó EM, Fariñas H, Tarazona-Santos E. Interethnic variability of CYP2D6 alleles and of predicted and measured metabolic phenotypes across world populations. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology. 2014; 10(11):1569-83. [DOI:10.1517/17425255.2014.964204] [PMID]

[12] Yang Y, Botton MR, Scott ER, Scott SA. Sequencing the CYP2D6 gene: From variant allele discovery to clinical pharmacogenetic testing. Pharmacogenomics. 2017; 18(7):673-85.[DOI:10.2217/pgs-2017-0033] [PMID] [PMCID]

[13] Byeon JY, Kim YH, Lee CM, Kim SH, Chae WK, Jung EH, et al. CYP2D6 allele frequencies in Korean population, comparison with East Asian, Caucasian and African populations, and the comparison of metabolic activity of CYP2D6 genotypes. Archives of Pharmacal Research. 2018; 41(9):921-30. [DOI:10.1007/s12272-018-1075-6] [PMID]

[14] Khalaj Z, Baratieh Z, Nikpour P, Khanahmad H, Mokarian F, Salehi R, et al. Distribution of CYP2D6 polymorphism in the Middle Eastern region. Journal of Research in Medical Sciences. 2019; 24:61. [DOI:10.4103/jrms.JRMS_1076_18] [PMID] [PMCID]

[15] Dagostino C, Allegri M, Napolioni V, D'Agnelli S, Bignami E, Mutti A, et al. CYP2D6 genotype can help to predict effectiveness and safety during opioid treatment for chronic low back pain: Results from a retrospective study in an Italian cohort. Pharmacogenomics and Personalized Medicine. 2018; 11:179-91. [DOI:10.2147/PGPM.S181334] [PMID] [PMCID]

[16] Cronin-Fenton DP, Lash TL. Clinical epidemiology and pharmacology of CYP2D6 inhibition related to breast cancer outcomes. Expert Review of Clinical Pharmacology. 2011; 4(3):363-77. [DOI:10.1586/ecp.11.18] [PMID] [PMCID]

[17] Nieto-Ramirez IJ, Chegwin-Angarita C, Atehortua L, Sepúlveda Arango LJ. [Statins: Chemistry, analytical techniques, biosynthesis and pharmacokinetics (Spanish)]. Vitae. 2013; 20(1):49-63. [DOI:10.17533/udea.vitae.11362]

[18] Li J, Wang X, Zhang Z, Zou J, Chen Y, Wang X, et al. Statin therapy correlated CYP2D6 gene polymorphism and hyperlipidemia. Current Medical Research and Opinion. 2014; 30(2):223-8. [DOI:10.1185/03007995.2013.85861] [PMID]

[19] Zuccaro P, Mombelli G, Calabresi L, Baldassarre D, Palmi I, Sirtori CR. Tolerability of statins is not linked to CYP450 polymorphisms, but reduced CYP2D6 metabolism improves cholesteraemic response to simvastatin and fluvastatin. Pharmacological Research. 2007; 55(4):310-7. [DOI:10.1016/j.phrs.2006.12.009] [PMID]

[20] Choi HY, Bae KS, Cho SH, Ghim JL, Choe S, Jung JA, et al. Impact of CYP2D6, CYP3A5, CYP2C19, CYP2A6, SLCO1B1, ABCB1, and ABCG2 gene polymorphisms on the pharmacokinetics of simvastatin and simvastatin acid. Pharmacogenetics and Genomics. 2015; 25(12):595-608. [DOI:10.1097/FPC.0000000000000176] [PMID]

[21] Hashemi-Soteh SM, Sarzare F, Merat F, Salehifar E, Shiran MR. Frequencies of three CYP2D6 nonfunctional alleles (CYP2D6*3, *4, and *6) within an Iranian population (Mazandaran). Genetic Testing and Molecular Biomarkers. 2011; 15(11):821-5. [DOI:10.1089/gtmb.2011.0033] [PMID]

[22] Kouhi H, Hamzeiy H, Barar J, Asadi M, Omidi Y. Frequency of five important CYP2D6 alleles within an Iranian population (Eastern Azerbaijan). Genetic Testing and Molecular Biomarkers. 2009; 13(5):665-70. [DOI:10.1089/gtmb.2009.0009] [PMID]

[23] Bahiraee A, Nejatizadeh A, Farshidi H, Malekzadeh K, Emamgholipour S, Ebrahimi R, et al. Association analysis of premature coronary artery disease and cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) C100T and G1846A genetic variants and haplotypes in Iranian population. Meta Gene. 2020; 25:100738. [DOI:10.1016/j.mgene.2020.100738]

[24] Ruiz-Iruela C, Candás-Estébanez B, Pintó-Sala X, Baena-Díez N, Caixàs-Pedragós A, Güell-Miró R, et al. Genetic contribution to lipid target achievement with statin therapy: A prospective study. The Pharmacogenomics Journal. 2020; 20(3):494-504. [DOI:10.1038/s41397-019-0136-7] [PMID]