

IDENTIFIKIMI I VARIANTIT GJENETIK CYP2C9*2 FAKTOR NGADALËSUES I METABOLIZIMIT TË VARFARINËS NË POPULLATËN SHQIPTARE

SUADA MUÇAJ.¹, ETHEM RUKA.², GRIGOR ZORAQI.³

^{1,2}Universiteti i Tiranës, Fakulteti i Shkencave të Natyrës, Departamenti i Biologjisë

³Laboratori “GJENOMA”, Tiranë

e-mail: suadamucaj@hotmail.com

Përmbledhje

Enzima CYP2C9, pjesë e familjes së enzimave citokrom oksidazë P450, përfshihet në metabolizimin e disa barnave me rëndësi klinike, si S-varfarina, fenitoina, diklofenaku, losartani, tolbutamidi, ibuprofeni etj. Në popullata të ndryshme janë gjetur variante të ndryshme alelike të gjenit CYP2C9 të cilat modifikojnë aktivitetin metabolik të enzimës CYP2C9 e për pasojë efektin terapeutik të barnave që metabolizohen prej saj. Varianti alelik më i hasur në popullatën kaukaziane është CYP2C9*2, i cili metabolizon ngadalë grupin e barnave të sipër përmendura. Studimet për variantet alelik të gjenit CYP2C9 në popullatën Shqiptare mungojnë. Ky studim ka për qëllim të përcaktojë frekuencën e alelit CYP2C9*2 në popullatën Shqiptare dhe të vlerësojë përqindjen e individëve që metabolizojnë më ngadalë grupin e barnave që metabolizohen nga kjo enzimë. Për realizimin e këtij studimi u morën në analizë 50 individë të shëndetshëm, përzgjedhur rastësisht me moshë 18-65 vjeç. Gjenotipizimi i subjekteve është kryer përmes teknikës PCR-RFLP. Frekuencat e gjenotipeve CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*2 dhe CYP2C9*2/*2 janë respektivisht 76%, 20% dhe 4%. Frekuenca e alelit normal CYP2C9*1 është 86% ndërsa frekuenca e alelit CYP2C9*2 është 14%. Të dhënat e këtij studimi mund të shërbejnë si bazë për vlerësimin e dozave të barnave terapeutike bazuar në profilin gjenetik të pacientit.

Fjalëkyçe:— alel, CYP2C9, gjenotip, polimorfizëm, popullata Shqiptare.

Abstract

CYP2C9 enzyme is a member of cytochrome oxidase P450 family enzymes. It is involved in the metabolism of some clinically important drugs, such as S-warfarin, phenytoin, diclofenac, losartan, tolbutamide, ibuprofen etc. Various allelic variants of CYP2C9 gene have been found in different population, which modify the CYP2C9 enzyme metabolic activity and consequently the therapeutic effect of drugs metabolized by the enzyme. The most frequent allelic variant in Caucasian population is CYP2C9*2, which metabolizes slowly the group of drugs mentioned above. There are no data available for Albanian population regarding the allelic variants of the CYP2C9 gene. This study aims to determine the frequency of CYP2C9*2 allele in Albanian population and to evaluate the percentage of individuals that metabolize more slowly the drug group metabolized by this enzyme. For this study, we have analyzed 50 healthy Albanian individuals, randomly selected, aged 50-70 years. Genotyping of subjects was performed by using the PCR-RFLP technique. The frequencies of CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*2 and CYP2C9*2/*2 genotypes are respectively 76%, 20% and 4%. The frequency CYP2C9*1 allele was 86% whereas the frequency of CYP2C9*2 allele was 14%.

The data found from this study can serve as a basis for estimating therapeutic drug doses based on the patient's genetic profile.

Key words — CYP2C9, genotype, allele, polymorphism, Albanian population.

Hyrje

Enzimata citokrom P450 (CYP) janë shumë të rëndësishme në përgjigjen ndaj barnave. Nga 57 CYP-et aktive njerëzore enzimata që i përkasin familjeve CYP 1, 2 dhe 3 janë përgjegjëse për bio-transformimin e një sërë substancave të huaja përfshirë 70-80% të të gjitha barnave që përdoren në klinikë Furge & Guengerich (2006).

Pavarësisht faktorëve të shumtë që ndikojnë në reagimin ndaj barnave mjekësore profili gjenetik i pacientit mbetet një ndër faktorët më të rëndësishëm Ahmed *et al.* (2016). Mutacionet që prekin gjenet që kodojnë enzimata citokrom P450, krijojnë variante të ndryshme gjenetike të cilat kanë dinamikë të ndryshme metabolizuese mbi barnat krahasuar me varaintet normale. Si rezultat disa individë i metabolizojnë dhe eliminojnë barnat shumë shpejtë, përpara se ato të ushtrorjnë efektin e tyre terapeutik, kurse të tjerë i metabolizojnë më ngadalë, duke u ekspozuar më gjatë ndaj efektit të tyre Karczewski *et al.* (2012). Për këtë arsye pacientë të ndryshëm përgjigjen në mënyrë të diferencuar ndaj të njëjtës dozë dhe të njëjtit bar. Shumë pacientë nuk i përgjigjen plotësisht trajtimit të parë. Sipas Ahmed *et al.* 2016 është konstatuar se respektivisht 38%, 40%, 43%, 50% dhe 75% të pacientëve me depresion, astmë, diabet, artrit dhe kancer nuk përgjigjen dhe nuk përfitojnë nga terapitë fillestare me barna Ahmed *et al.* (2016).

Enzima CYP2C9 bën pjesë në grupin e enzimave të kompleksit citokrom P450 (CYP450), në familjen CYP2C Gardiner *et al.* (2006). Ashtu sikurse CYP-et e tjera ajo shprehet kryesisht në retikulën endoplazmatikë të qelizave të melçisë. Ndër barnat që metabolizohen nga enzima CYP2C9 mund të përmendim S-varfarinën, fenitoinën, diklofenakun, mefenamiku, fenotoinin, losartanin, irbesartanin, tolbutamidin, glipizidin dhe torsemidi. Po ashtu ajo oksidon edhe dhe një sërë barnash anti-inflamatore me natyrë jo steroidale si ibuprofenin dhe flurbiprofenin Miners *et al.* (1998).

Pas enzimës CYP3A4, CYP2C9 është enzima e dytë me shprehjen më të madhe në mëlçi Soars *et al.* (2003). Ajo është përgjegjëse për klirensin metabolik të 15% deri në 20% të të gjitha barnave që i nënshtrohen metabolizimit të fazës së parë Van Booven *et al.* (2010).

Gjeni CYP2C9 gjendet në kromozomin 10q24, Gray *et al.* (1995). Ai ka një gjatësi rreth 55 kb dhe paraqitet shumë polimorfik. Si rezultat i mutacioneve pikëzore, sot janë identifikuar më tepër se 60 variante alelike të këtij gjeni Niinuma *et al.* (2014).

Aleli CYP2C9*1 konsiderohet si aleli normal ose wild type (wt). Dy variantet alelike të gjenit CYP2C9 që hasen më shpesh në pjesën më të madhe të popullatave të studjuara janë: CYP2C9*2, dhe CYP2C9*3. Aleli

CYP2C9*2 ndryshon nga aleli CYP2C9*1 si rezultat i zëvendësimit të një nukleotidi të vetëm, 430C>T në ekzonin 3. Në këtë rast aminoacidi argininë zëvendësohet nga aminoacidi cisteinë në pozicionin 144 të strukturës së enzimës së koduar nga varianti alelik CYP2C9*2. Aleli CYP2C9*2 kodon për një proteinë me aktivitet enzimatik të reduktuar. Ky variant alelik redukton metabolizmin e varfarinës nga 30% deri në 50% Sanderson *et al.* (2005). Individët që janë homozigotë për alelin CYP2C9*2 (CYP2C9*2/*2), janë quajtur “metabolizues të ngadaltë” dhe janë lehtësisht të prekshëm nga efektet toksike të barnave që marrin. Për këtë kategori individësh duhet modifikuar doza bazuar në profilin gjenotipik Ragia *et al.* (2014). Aleli normal kodon për një enzimë me aktivitet normal metabolik. Individët homozigotë për alelin CYP2C9*1 (CYP2C9*1/*1) konsiderohen “metabolizues normalë” ndërsa individët që bartin një alel normal dhe një alel CYP2C9*2 (CYP2C9*1/*2) janë quajtur “metabolizues të ndërmjetëm” Miners *et al.* (1998).

Shpërndarja e gjenotipave në popullata ndryshon nga përbërja etnike e tyre. Në popullatat Kaukaziane afërsisht 2/3 kanë gjenotip normal CYP2C9*1/*1; 1/3 kanë gjenotip heterozigot CYP2C9*1/*2; ndërsa më pak se 2.5% kanë gjenotip homozigot CYP2C9*2/*2 Herman *et al.* (2003). Aleli CYP2C9*2 është më i shprehur në popullatat Kaukaziane (10-20%) se ato Aziatike (1-3%), dhe Afrikane (0-6%) Sistonena *et al.* (2009).

Deri më sot studimet për gjenotipizimin e citokrom oksidazave P450 në popullatën Shqiptare dhe në veçanti për variantet alelik të gjenit CYP2C9 mungojnë. Ky studim ka për qëllim të përcaktojë frekuencën e alelit CYP2C9*2 dhe përqindjen e individëve në popullatën Shqiptare që metabolizojnë më ngadalë e barnat përkatëse. Bazuar në të dhëna tona synojmë të parashikojmë përqindjen e pacienteve Shqiptarë që duhet të rivlerësojnë dozat e barnave që metabolizohen nga enzima që kodohet nga aleli CYP2C9*2 bazuar në testin përkatës farmakogjenetik.

Materiali dhe metodat

Subjektet e mara në studim

Për realizimin e këtij studimi janë marrë në analizë 50 individë të shëndetshëm të përzgjedhur në mënyrë rastësore nga krahina të ndryshme të Shqipërisë. Numri i femrave dhe i meshkujve të marrë në studim është i barabartë. Moshë mesatare e subjekteve varion nga 18–65 vjeç. Për kryerjen e analizave u morën 5 ml gjak venoz në tuba me përmbajtje K3 EDTA.

Ekstraktimi i ADN-së

ADN-ja u ekstraktua me anë të kitit Qiagen (Qiagen, Hilden, Germany) dhe Invitrogen (DNA extracting mini preparation kit) bazuar në protokollet përkatëse të secilit kit. Prania dhe sasia e ADN-së u konfirmua në xhel agaroze 1%. Mostrat e ADN-së u ruajtën në -20°C deri në momentin e kryerjes së procedurave të analizimit.

Gjenotipizimi me metoden PCR-RFLP

Identifikimi i aleleve CYP2C9*1 dhe CYP2C9*2 u krye me anë të metodës molekulare PCR-RFLP siç është përshkruar nga Aynacioglu *et al.* (1999).

PCR

ADN-ja e individeve u amplifikua duke përdorur dy primerat specifik për ekzonin 3 të gjenit CYP2C9, CL1 (5'-CACTGGCTGAAAGAGCTAACAGAG) dhe CR1 (5'-GTGATATGGAGTAGGGTCACCCAC). Reaksioni i PCR-së për secilin kampion u krye në një miks me volum final 25 µl, që përmban: Tris-HCl pH 8.3, MgCl₂ 1.25 mM, KCl 50 mM, miks deoksiribonukleotidtrifosfat (dNTP) 200 µM, 0.2 µM nga secili primer, 2.5 U Taq polimerazë dhe 1µl ADN gjenomike. Kushtet e PCR-së janë si vijon: Denatyrim për 10 min në 94°C ndjekur nga 35 cikle 30 sek në 94°C, 10 sek në 60°C, 60 sek në 72°C dhe zgjatimin përfundimtar për 10 min në 72°C. Reaksioni i PCR-së u krye në paisjen Ependorf Mastercycler© personal (Ependorf).

RFLP

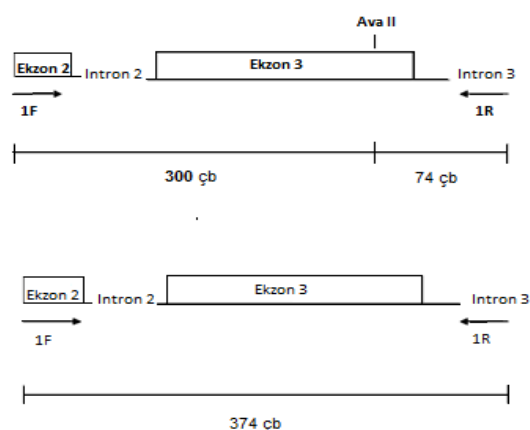


Figura 1: Identifikimi i alelit CYP2C9*1 dhe CYP2C9*2 përmes copëtimit me enzimën e restriksionit AvaII.

ekzonin 3, nuk copëtohet nga enzima Ava II dhe shfaq vetëm një fragment me gjatësi 374 çb në xhelin e agarozës ndërkohë individët heterozigotë për alelin CYP2C9*1 dhe CYP2C9*2 identifikohen nga prania e tre fragmenteve me gjatësi 374 çb, 300 çb dhe 74 çb (Figura 1) Seng *et al.* (2003).

Përlllogaritja e frekuencave alelike

Frekuencat te aleleve CYP2C9*1 dhe CYP2C9*2 u përlllogaritën në sajë të formulave të mëposhtëme: Frekuenca e alelit CYP2C9*1 = $2 \times n(AA) + 1 \times n(Aa) / N \text{ total} \times 2$

Frekuenca e alelit CYP2C9*2 = $2 \times n(aa) + 1 \times n(Aa) / N \text{ total} \times 2$

Për identifikimin e variantit gjetik CYP2C9*2 u përdor enzima e restriksionit Ava II (New England Biolabs, Schwalbach, Germany), të cilën e lamë të veprojë në kushtet e temperaturës 37°C përgjatë gjithë natës.

Produktet e copëtimit u analizuan në xhelin e agarozës 2% të ngjyrosur me bromur etidiumi. Aleli normal CYP2C9*1 copëtohet në dy fragmente me gjatësi 300 çb dhe 74çb. Aleli CYP2C9*2, si pasojë e zëvendësimit të nukleotidit 430C>T në

Ku: n(AA)–është numri i individëve homozigotë për alelin CYP2C9*1; n(Aa)–numri i individëve heterozigotë për alelin CYP2C9*1 dhe CYP2C9*2; n(aa)–numri i individëve homozigotë për alelin CYP2C9*2; N total–numri i përgjithshëm i individëve të marrë në analizë.

Analiza statistikore

Për vlerësimin e ekuilibrit Hardy–Weinberg përdorëm testin χ^2 bazuar në software-in online Enciklopedia Online për Studimet e Epidemiologjisë Gjenetike (OEGE). Për të përcaktuar besueshmërinë e frekuencave alelike të gjetura përlllogaritëm deviacionin standart në sajë të formulës $\sigma = \sqrt{pxq/2N}$ ku: p-frekuenca e alelit CYP2C9*1, q-frekuenca e alelit CYP2C9*2, N-numri total i individëve të marrë në analizë.

Për secilin variant përlllogaritëm intervalet e konfidencës 95% CI. Për të krahasuar frekuencën e alelit CYP2C9*2 të gjetur në studimin tonë me ato të popullatave të tjera u përdor testi statistikor χ^2 në software-in statistikor SPSS, vlerat e $p < 0.05$ konsiderohen jo sinjifikante.

Rezultatet dhe diskutimet

ADN-të për 50 individët e marrë në shqyrtim u amplifikuan me sukses sipas protokollit të paraqitur më sipër. Në Figurën 2 është paraqitur xheli i elektroforezës ku duken qartë produktet e amplifikuara prej 374 çb pas reaksionit të PCR-së.

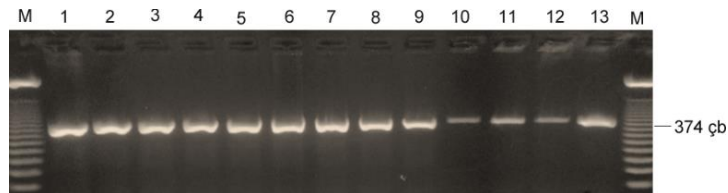


Figura 2: Amplifikimi i fragmenteve të ADN-së. M-Markeri prej 50 çb, 1-13-Fragmentet e amplifikuara të ADN-së prej 374 çb për 13 subjekte të marra në analizë.

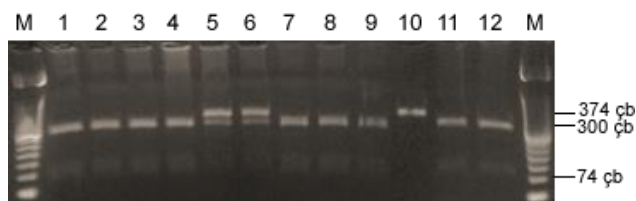


Figura 3: Foto e xhelit të agarozës 2% të produkteve të PCR të copëtuara me enzimën e restriksionit AvaII. M-markeri prej 50 çb; 1-12- ADN-të e subjekteve të marra në analizë. Individët 1,2,3,4,7,8,9,11 dhe 12 janë homozigot për alelin normal (CYP2C9*1/*1), Individët 5 dhe 6 janë heterozigot për alelin normal dhe alelin *2 (CYP2C9*1/*2) ndërsa individi 10 është homozigot për alelin *2 (CYP2C9*2/*2).

Nga trajtimi i këtyre fragmenteve më enzimën e restriksionit Ava II përcaktuam gjenotipat përkatës për secilin subjekt. Përcaktimi i gjenotipave në xhel elektroforezë është paraqitur më poshtë (Figura 3).

Frekuencat e gjenotipave CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*2 dhe CYP2C9*2/*2 janë respektivisht 76% (74.08-77.92), 20% (16.49-23.51) dhe 4% (0.16-7.84) dhe rezultojnë të jenë në ekuilibër Hardy-Weinberg ($\chi^2=1.435$). Bazuar në formulat e mësipërme përlllogaritëm frekuencat e aleleve.

Gjenotipat, frekuencat përkatëse dhe frekuencat e aleleve CYP2C9*1 dhe CYP2C9*2 të 50 individëve të marrë në analizë janë paraqitur në mënyrë të përmbledhur në Tabelën 1.

Tabela 1: Frekuencat gjenotipike dhe alelike të gjenit CYP2C9

Gjeni	Gjenotipi	n	Frekuenca (%)	Alelet	n	Frekuenca (%)	95%CI
CYP2C9	CYP2C9*1/*1	38	76	CYP2C9*1	86	86	84.53-87.47
	CYP2C9*1/*2	10	20	CYP2C9*2	14	14	10.36-17.64
	CYP2C9*2/*2	2	4				
	Numri total	50			100		

Sigma=1%

Siç shihet nga tabela frekuencat e alelit CYP2C9*1 dhe CYP2C9*2 janë respektivisht 86% (84.53-87.47) dhe 14% (10.36-17.64). Të dhënat tona për frekuencën e alelit CYP2C9*2 në popullatën e shëndetshme Shqiptare janë krahasuar me frekuencat e gjetura nga autorë të tjerë për popullata të ndryshme Ballkanike dhe Europiane (Tabela 2).

Tabela 2. Frekuencat e alelit CYP2C9*2 në popullata të ndryshme të botës krahasuar me frekuencën e alelit CYP2C9*2 të gjetur në popullatën Shqiptare

Popullata	Numri i mostrave	Frekuenca e alelit CYP2C9*2 (%)	Literatura
Shqipëria	50	14.0	Studimi ynë
Greqia	283	12.0 (NS)	Arvanitidis <i>et al.</i> (2007)
Italia	157	11.7 (NS)	Scordo <i>et al.</i> (2001)
Maqedonia	179	13.9 (NS)	Jakovski <i>et al.</i> (2013)
Rumania	332	11.3 (NS)	Buzoianu <i>et al.</i> (2012)
Slllovenia	129	12.0 (NS)	Herman <i>et al.</i> (2003)
Turqia	499	10.6 (NS)	Aynacioglu <i>et al.</i> (1999).
Kroacia	200	16.5 (NS)	Božina <i>et al.</i> (2003)
Gjermania	118	14.0 (NS)	Burian <i>et al.</i> (2002)
Spanja	102	15.6 (NS)	Dorado <i>et al.</i> (2003)
Franca	150	13.0 (NS)	Verstuyft <i>et al.</i> (2003)
Danimarka	276	12.1 (NS)	Pedersen <i>et al.</i> (2004)
Bosnje Herzegovin	77	9.0 (NS)	Semiz <i>et al.</i> (2010)
Slllovakia	112	10.3 (NS)	Krajciová <i>et al.</i> (2014)
Hungaria	575	12.9 (NS)	Sipeky <i>et al.</i> (1999)
Bullgaria	96	16.1 (NS)	Saraeva <i>et al.</i> (2007)

*NS- Statistikisht jo sinjifikante

Ne përdorim testin χ^2 për të krahasuar frekuencën e alelit CYP2C9*2 të popullatës Shqiptare me ato të raportuara për etnitë e tjera Europiane, por nuk gjetëm ndryshime sinjifikative midis tyre ($p < 0.05$) (Tabela 2).

Qëllimi kryesor i fillimit të një terapie me barna është arritja e efektit të dëshiruar terapeutik duke ulur në minimum probabilitetin e shfaqjes së toksicitetit dhe efekteve të tjera anësore të padëshiruara. Aktualisht, përzgjedhja e dozave terapeutike bazohet në të dhënat mesatare të popullatës, si rezultat, një numër i konsiderueshëm pacientësh nuk përftojnë nga terapitë e rekomanduara mjekësore. Farmakogjenetika është një fushë në zhvillim ku përmes analizave diagnostike identifikohen markerë specifik gjenetik, që ndihmojnë në përcaktimin e trajtimeve dhe dozave që i përshataten më mirë secilit pacient Omari & Murry (2007).

Përdorimi sistematik i informacionit farmakogjenetik ndihmon në rritjen e numrit të pacientëve që i përgjigjen më së miri terapisë me barna. Përmes saj synohet të ulët numri i pacientëve që vuajnë efektet anësore të dëmshme të barnave, duke reduktuar kështu morbiditetin dhe vdekshmërinë e induktuar nga to Seeringer *et al.* (2008).

Bazuar në të dhënat e studimit tonë pritet që rreth 2% e popullatës Shqiptare të jenë metabolizues të ngadaltë (CYP2C9*2/*2) të substrateve të metabolizuara nga enzima CYP2C9.

Aleli normal CYP2C9*1 është alel “i supozuar” normal pasi subjektet tona nuk janë gjenotipizuar për variante të tjerë gjenetik. Metodologjia PCR-RFLP e përdorur është specifike vetëm për identifikimin e variantit gjenetik CYP2C9*2. Brenda grupit të subjekteve të konsideruar homozigotë për alelin normal (CYP2C9*1/*1) mund të ketë individë mbartës të varianteve të tjerë të gjenit CYP2C9 të cilët nuk identifikohen me protokollin e ndjekur për variantin që kemi marrë në studim. Kjo do të thotë se prania e tyre në popullatën Shqiptare mund të ulë frekuencën e alelit normal ndërkohë që numri i metabolizuesëve të ngadaltë mund të paraqitet edhe më i lartë pasi polimorfizmat e tjerë të gjenit CYP2C9 si CYP2C9*3, *4, *5, *6, *7, dhe *8 raportuar të shfaqin aktivitet të ulët metabolik Niinuma *et al.* (2014), nuk janë studjuar ende në popullatën tonë.

Varfarina është ndër antikoagulantët më të përdorur në rastet e tromboembolisë arteriale dhe venoze në protezat e valvulave të zemrës, në trombozë, fibrilimin arterial dhe goditjet e përsëritura. Varfarina është një antikoagulant shumë i vështirë për tu menaxhuar pasi ka indeks të ngushtë terapeutik. Pacientët mbartës të një kopjeje të alelit CYP2C9*2 kanë nevojë për një dozë më të ulët, e cila është gati 17% më e vogël se doza ditore që përdorin pacientët me gjenotip normal CYP2C9*1/*1 Sanderson *et al.* (2005). FDA (Food and Drug Administration), Agjensia Federale e Departamentit Amerikan të Shtetit për Shëndetin dhe Shërbimet humane, ka aprovuar gjenotipizimin e gjenit CYP2C9 para fillimit të terapisë me varfarinë duke siguruar një tabelë referuese për mjekët me dozat

rekomanduese përkatëse të varfarinës në varësi të gjenotipit të pacientit Dean (2016).

Vlerësimi i varianteve alelike të gjenit CYP2C9 përmes testeve farmakogjenetike ju vjen në ndihmë mjekëve për të përcaktuar më lehtë dhe pa pasoja shëndetësore dozën dhe llojin e barnave për të trajtuar individët që kanë risk të lartë për të shfaqur efekte të pa dëshiruara anësore nga përdorimi i papërshtatshëm i barnave që metabolizohen nga enzima CYP2C9.

Përfundime

❖ Frekuencat e gjenotipeve CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*2, CYP2C9*2/*2 në 50 individë të popullatës së shëndetshme Shqiptare janë respektivisht 74%, 20% dhe 4%. Shpërndarja e gjenotipeve rezulton të jetë në ekuilibër Hardy-Weinberg.

❖ Frekuencat e aleleve CYP2C9*1 dhe CYP2C9*2 janë respektivisht 86% dhe 14%. Intervali 95% CI për alelin CYP2C9*1 është (84.53 - 87.47) ndërsa për alelin CYP2C9*2 është (10.36 -17.64).

❖ Të dhënat e paraqitura në këtë studim në lidhje me prevalencën e dy varianteve alelik të gjenit CYP2C9, më konkretisht për alelin CYP2C9*1 dhe alelin CYP2C9*2, janë të parat për popullatën Shqiptare.

❖ Frekuenca e alelit CYP2C9*2 e gjetur në studimin tonë nuk rezulton të ketë ndryshime sinjifikante me ato të raportuara nga popullatat e tjera Ballkanike dhe Europiane.

❖ Rezultatet tona në lidhje me frekuencën e gjenotipave dhe aleleve të gjenit CYP2C9 në popullatën e shëndetshme Shqiptare japin një informacion të rëndësishëm gjenetik si bazë për themelimin e farmakogjenetikës në trajtimin e diferencuar të pacientëve bazuar në gjenotipat përkatës.

Literatura

Ahmed S, Zhan Z, Jie Zhou, Chen SQ. (2016): Pharmacogenomics of drug metabolizing enzymes and transporters. Relevance to Precision medicine, Genomics, Proteomics & Bioinformatics; 14 (5): 298–313

Arvanitidis K, Ragia G, Iordanidou M, Kyriaki S, Xanthi A, Tavridou A, Manolopoulos VG. (2007): Genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A5 in the Greek population. Fundam Clin Pharmacol; 21:419–26

Aynacioglu AS, Brockmoler J, Bauer S, Sachse C, Guzelbey P, Ongen Z, Nacak M, Roots I. (1999): Frequency of cytochrome P450 CYP2C9 variants in a Turkish population and functional relevance for phenytoin. Br J Clin Pharmacol; 48, 409–415

Božina N, Granić P, Lalić Z, Tramišak I, Lovrić M, Stavljenić-Rukavina A. (2003): Genetic Polymorphisms of Cytochromes P450: CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6 in Croatian Population. Croatian Medical Journal. 44(4), 425-428

Burian, M, S. Grösch, I. Tegeder & G. Geisslinger. (2002): Validation of a new fluorogenic real-time PCR assay for detection of CYP2C9 allelic variants and

- CYP2C9 allelic distribution in a German population. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 54, 518–521
- Buzoianu AD, Trifa AP, Mureşanu DF, Crişan S. (2012): Analysis of CYP2C9*2, CYP2C9*3 and VKORC1 -1639 G>A polymorphisms in a population from South-Eastern Europe. *J Cell Mol Med*; 16(12): 2919–2924
- Dean L. (2016): Warfarin Therapy and the Genotypes CYP2C9 and VKORC1. *Medical Genetics Summaries*
- Dorado P, Berecz R, Norberto MJ, Yasar U, Dahl ML, LLerena A. (2003): CYP2C9 genotypes and diclofenac metabolism in Spanish healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*; 59:221–225
- Furge LL, Guengerich FP. (2006): *Biochemistry and Molecular Biology Education* 34 (2); 66–74
- Gardiner SJ, Begg EJ. (2006): Pharmacogenetics, drug-metabolizing enzymes, and clinical practice. *Pharmacol Rev*; 58:521–9
- Gray IC, Nobile C, Muresu R, Ford S, Spurr NK. (1995): A 2.4-megabase physical map spanning the CYP2C gene cluster on chromosome 10q24. *Genomics*; 28:328–332
- Herman D, Dolzan V, Breskvar K. (2003): Genetic polymorphism of cytochromes P450 2C9 and 2C19 in Slovenian population. *Zdrav Vestn* 72:347–51
- Jakovski K, Kapedanovska NA, Labacevski N, Dimovski AJ. (2013): Characterization of the Most Common CYP2C9 and CYP2C19 Allelic Variants in the Population from the Republic of Macedonia. *Pharmazie* 68 (11), 893-898
- Karczewski KJ, Daneshjou R, Altman RB. (2012): Pharmacogenomics *PLOS Computational Biology*; Volume 8, Issue 12, e1002817
- Krajciova L, Petrovic R, Deziiova L, Chandoga J, Turcani P. (2014): Frequency of selected single nucleotide polymorphisms influencing the warfarin pharmacogenetics in Slovak population. *European Journal of Haematology*;1-9
- Miners JO, Birkett DJ. (1998): Cytochrome P4502C9: An enzyme of major importance in human drug metabolism. *Br J Clin Pharmacol*; 45(6): 525–538
- Niinumma Y, Saito T, Takahashi M, Tsukada C, Ito M, Hirasawa N, Hiratsuka M. (2014): Functional characterization of 32 CYP2C9 allelic variants; *The Pharmacogenomics Journal* 14,107-114
- Omari AA, Murry DJ. (2007). Pharmacogenetics of the Cytochrome P450 Enzyme System: Review of Current Knowledge and Clinical Significance *PharmD* 20, (3): 206-218
- Pedersen RS, Verstuyft C, Becquemont L, Jaillon P, Brøsen K. (2004): Cytochrome P4502C9 (CYP2C9) Genotypes in a Nordic Population in Denmark. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*; 94, 151–152
- Ragia G, Giannakopoulou E, Karaglani M, Karantza, Tavridou A, Manolopoulos VG. (2014): Frequency of CYP450 enzyme gene polymorphisms in the Greek population: review of the literature, original findings and clinical significance. *Drug Metab Drug Interact*; 29(4): 235–248

- Sanderson S, Emery J, Higgins J. (2005): CYP2C9 gene variants, drug dose, and bleeding risk in warfarin-treated patients: A systematic review and meta-analysis *Genetics in Medicine*; 7, 97–104
- Saraeva RB, Paskaleva ID, Doncheva E, Eap CB, Ganev VS. (2007): Pharmacogenetics of acenocoumarol: CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5 and ABCB1 gene polymorphisms and dose requirements; *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*; 32, 641–649
- Scordo M, Aklilu GE, Yasar U, Dahl ML, Spina E, Ingelman-Sundberg M. (2001): Genetic polymorphism of cytochrome P450 2C9 in a Caucasian and a black African population. *Brit. J. Clin. Pharmacol*; 52, 447–450
- Seeringer A, Kirchheiner J. (2008): Pharmacogenetics-guided dose modifications of antidepressants, *Clin Lab Med.*; 28(4):619-26
- Semiz S, Dujic T, Ostanek B, Prnjavorac B, Bego T, Malenica M, Marc J, Causevic A. (2010): Analysis of CYP2C9*2, CYP2C19*2, and CYP2D6*4 polymorphisms in patients with type 2 diabetes mellitus; *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*; 10 (4): 287-291
- Seng KC, Gin GG, Sangkar JV, Phipps ME. (2003): Frequency of Cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) Alleles in Three Ethnic Groups in Malaysia *Asia Pacific journal of molecular biology and biotechnology*; 11 (2): 83-91
- Sipeky C, Lakner L, Szabo M, et al. (2009): Interethnic differences of CYP2C9 alleles in healthy Hungarian and Roma population samples: relationship to worldwide allelic frequencies. *Blood Cells Mol Dis*; 43:239–42
- Sistonena J, Fusellib S, Jukka PU, Chauhanc N, Padhc H and Sajantila A. (2009): Pharmacogenetic variation at CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6 at global and microgeographic scales *Pharmacogenetics and Genomics* 19:170–9
- Soars MG, Gelboin HV, Krausz KW, Riley RJ. (2003): A comparison of relative abundance, activity factor and inhibitory monoclonal antibody approaches in the characterization of human CYP enzymeology, *Br J Clin Pharmacol*; 55(2): 175–181.
- Van Booven D, Marsh Sh, McLeod H, Whirl Carrillo M, Sangkuhl K, Klein ET, Altman RB. (2010): Cytochrome P450 2C9-CYP2C9 *Pharmacogenet Genomics*; 20(4): 277–281
- Verstuyft C, Robert A, Morin S, Loriot A, Flahault A, Beaune P, Funck-Brentano C, Jaillon P, Becquemont L. (2003): Genetic and environmental risk factors for oral anticoagulant overdose. *Eur. J. Clin. Pharmac*; 739–45