

PAŃSTWO I SPOŁECZEŃSTWO

STATE AND SOCIETY

E-ISSN 2451-0858 ISSN 1643-8299

ROK XXIII: 2023, NR 1

DOI: 10.48269/2451-0858-pis-2023-1-011

Data wpłynięcia: 23.04.2023

Data akceptacji: 29.05.2023

POLIMORFIZMY GENETYCZNE A EFEKTY METABOLICZNE DZIAŁANIA OLANZAPINY

Anna Sadakierska-Chudy^{D,F}

ORCID: 0000-0001-9869-321X

Angelika Bartosiewicz^D

ORCID: 0000-0003-3567-9079

Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego, Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Katedra Genetyki

A – Koncepcja i projekt badania, B – Gromadzenie i/lub zestawianie danych, C – Analiza i interpretacja danych,
D – Napisanie artykułu, E – Krytyczne zrecenzowanie artykułu, F – Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

Autor do korespondencji

Anna Sadakierska-Chudy, Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego, Wydział Lekarski i Nauk
o Zdrowiu, Katedra Genetyki, ul. G. Herlinga-Grudzińskiego 1, 30-705 Kraków
email: asadakierska-chudy@afm.edu.pl

Streszczenie

Olanzapina to atypowy lek przeciwpsychotyczny (neuroleptyk) stosowany przede wszystkim w leczeniu schizofrenii. Lek metabolizowany jest głównie przez wątrobowe enzymy cytochromu P450, CYP1A2 i CYP2D6. W metabolizm zaangażowane są również enzymy glukuronidowe, UGT1A i UGT2B10. Olanzapina u niektórych pacjentów wywołuje metaboliczne efekty uboczne, takie jak przyrost masy ciała, a także wzrost poziomu: glukozy, lipidów oraz prolaktyny.

Badania farmakogenetyczne wskazują, że polimorfizmy w genach kodujących enzymy metabolizujące lek, transportery oraz inne białka zaangażowane w procesy metaboliczne mogą pomóc wyjaśnić zróżnicowaną odpowiedź pacjentów na leczenie olanzapiną. Zatem profilowanie genetyczne mogłoby

być przydatne w praktyce klinicznej, głównie w celu wytypowania pacjentów z podwyższonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Możliwość spersonalizowania terapii ułatwiłaby osiągnięcie pożądanego efektu terapeutycznego i zminimalizowała efekty uboczne.

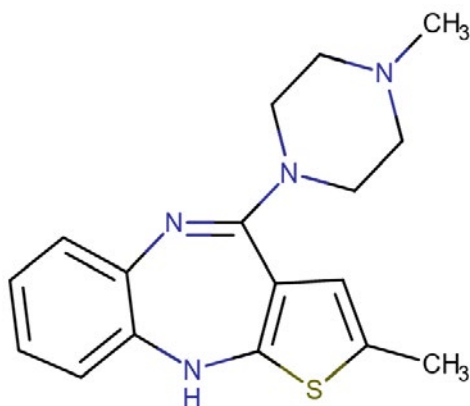
Słowa kluczowe: cytochrom P450, efekty uboczne, farmakogenetyka, olanzapina, polimorfizmy SNP

Wprowadzenie

W leczeniu różnych psychoz stosowane są neuroleptyki (inaczej leki przeciwpsychotyczne). Zasadniczo wyróżnia się dwie generacje neuroleptyków: I generacja – neuroleptyki klasyczne/typowe (*first-generation antipsychotics*, FGAs); II generacja – neuroleptyki atypowe (*second-generation antipsychotics*, SGAs). Mechanizmy działania neuroleptyków różnią się nieco w zależności od tego, do której generacji należą.

Olanzapina jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym, chemicznym analogiem klozapiny z grupy pochodnych tienobenzodiazepiny (rysunek 1). Wykazuje działanie przeciwmaniakalne i stabilizujące nastrój, przez co stosowana jest w schizofrenii (wpływa korzystnie zarówno na negatywne, jak i pozytywne objawy) oraz w średnio nasilonych i ciężkich epizodach maniakalnych. W połączeniu z fluoksetyną, która jest selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitor*, SSRI), stosowana jest u pacjentów z depresją lekooporną i pacjentów z epizodami depresji związanymi z chorobą afektywną dwubiegunową typu I [1]. Amerykańska Agencja Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) zatwierdziła stosowanie olanzapiny w połączeniu z samidorfanem (selektywny antagonist receptoru μ -opiodowego), aby zmniejszyć skutek uboczny, jakim jest przyrost masy ciała [2].

Celem niniejszego artykułu jest opisanie/przedstawienie zależności między polimorfizmami genetycznymi a efektami ubocznymi działania olanzapiny.



Rysunek 1. Struktura chemiczna olanzapiny

Mechanizm działania

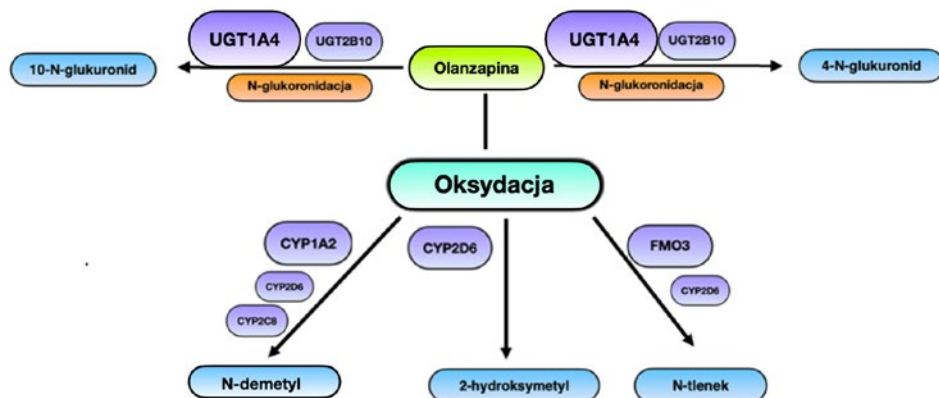
Olanzapina wykazuje powinowactwo głównie do receptorów dopaminowych DA (D₂, D₃ i D₄) i serotoninowych (5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃), ale oddziałuje również na receptor α 1-adrenergiczny, histaminowy H1 i receptory muskarynowe [3]. Działa jako antagonist na receptor D₂ w szlaku mezolimbicznym, co jest kluczowe dla blokowania potencjalnego działania dopaminy na receptor postsynaptyczny [1]. Natomiast w niewielkim stopniu, za pośrednictwem receptorów DA, olanzapina wpływa na przekazywanie szlaku nigrostriatalnego, co skutkuje zmniejszeniem objawów niepożądanych ze strony układu pozapiramidowego, takich jak: akatyzyja, bradykinezyja parkinsonowska, dyskinezy i dystonie [4]. Olanzapina łatwo oddysocjuje od receptora D₂, umożliwiając przywrócenie normalnej neurotransmisji dopaminowej. Z kolei lek w korze przedczołowej oddziałuje na receptory 5-HT_{2A} w podobny sposób jak na receptor D₂ [1]. Oddziaływanie na receptor D₂ prowadzi do zmniejszenia objawów pozytywnych u pacjentów (m.in. halucynacji i urojeń), natomiast oddziaływanie na receptory serotoninowe zmniejsza objawy negatywne (m.in. anhedonię, awolicję i alogię) [5]. Należy podkreślić, że olanzapina spośród innych atypowych neuroleptyków wyróżnia się istotnym działaniem antymuskarynowym (anty-M1) oraz umiarkowanie silnym działaniem antyhistaminowym (anty-H1) [4].

Badania prowadzone na myszach wykazały, że olanzapina aktywuje czynnik transkrypcyjny Fos w korze przedczołowej (obszar związany z patofizjologią schizofrenii – neuroanatomiczne nieprawidłowości stwierdzono u pacjentów w badaniach neuroobrazowych), co może mieć związek z jej korzystnym działaniem na negatywne objawy schizofrenii [6,7].

Farmakokinetyka

Olanzapina metabolizowana jest głównie w wątrobie z udziałem dwóch ścieżek utleniania (oksydacji) i sprzęgania (glukuronidacji), odpowiednio należących do reakcji I i II fazy biotransformacji leku. Około 40% dawki jest metabolizowane przed dotarciem do krążenia ogólnoustrojowego. Metabolity mają mniejszą aktywność, za farmakologiczny efekt odpowiada przede wszystkim związek macierzysty. I faza metabolizmu zachodzi głównie przy udziale izoenzymów cytochromu P450, CYP1A2, CYP2D6 i w mniejszym stopniu CYP2C8. Przy udziale kluczowego dla metabolizmu olanzapiny enzymu CYP1A2 powstaje N-demetyloolanzapina, która stanowi 31% metabolitów [8]. Ponadto w tej fazie, przy udziale CYP2D6 i monooksygenazy zawierającej flawinę (FMO3), powstają odpowiednio 2-hydroksyolanzapina [9,10] i N-tlenek olanzapiny [11]. W drugiej fazie kluczowe są enzymy glukuronidowe (UGT1A

i UGT2B10), które generują powstanie 10-N-glukuronidu (główny metabolit krążący w osoczu, stanowi 40% metabolitów) i w mniejszym stopniu 4-N-glukuronidu [9]. Rysunek 2 przedstawia różne ścieżki metabolizmu olanzapiny.



Rysunek 2. Ścieżki metabolizmu olanzapiny. CYP1A2, CYP2D6, CYP2C8 – enzymy należące do rodziny enzymów cytochromu P450 oraz FMO3 (monooksygenaza zawierająca flawinę) – enzymy I fazy odpowiedzialne za proces utleniania; UGT1A4 i UGT2B10 – enzymy II fazy metabolizmu leku odpowiedzialne za proces sprzęgania. Opracowanie własne na podstawie: PharmGKB, <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA166165056> [dostęp: 24.04.2023].

Niektóre czynniki, takie jak płeć, palenie i wiek, mają wpływ na stężenie olanzapiny w osoczu, klirens i czas półtrwania. Natomiast posiłek nie wpływa na biodostępność leku, ponieważ pokarm nie zaburza jego wchłaniania [12]. Uważa się, że olanzapina jest jednym z najskuteczniejszych leków przeciwpsychotycznych, z niskim odsetkiem odstawień i większą redukcją objawów w porównaniu z innymi neuroleptykami, zarówno I, jak i II generacji [13,14]. Jednakże podczas terapii olanzapiną, częściej niż w przypadku innych leków, u pacjentów obserwuje się działania niepożądane. Powoduje ona metaboliczne efekty uboczne, takie jak przyrost masy ciała, zmiany w metabolizmie lipidów i wzrost poziomu glukozy; ponadto może zaburzać pracę serca [15]. Ze względu na efekty uboczne ogranicza się jej stosowanie w niektórych grupach pacjentów.

Polimorfizmy genetyczne związane z efektami ubocznymi

Polimorfizmy genetyczne polegające na zmianie jednego nukleotydu (*single nucleotide polymorphism*, SNP) w genach kodujących enzymy metabolizujące leki wpływają na ich metabolizm i odpowiadają za międzyosobniczą zmienność odpowiedzi na lek. Polimorfizmy mogą skutkować powstaniem alleli, które kodują niefunkcjonalne enzymy lub enzymy o zredukowanej funkcjonalności.

Na podstawie zidentyfikowanych polimorfizmów można przewidzieć szybkość metabolizmu i zakwalifikować pacjentów do jednej z 4 grup: ultraszybkich metabolizerów (*ultra-rapid metabolizer*, UM), normalnych metabolizerów (*normal metabolizer*, NM), pośrednich metabolizerów (*intermediate metabolizer*, IM) i wolnych metabolizerów (*poor metabolizer*, PM). W tabeli 1 przedstawiono polimorfizmy istotne dla farmakokinetyki i farmakodynamiki leku.

Polimorfizmy ważne dla farmakokinetyki leku

Polimorfizmy w genie *CYP1A2* wpływają na zmienność ekspresji lub indukcji enzymu. Wyróżnia się 5 alleli, które mogą mieć związek z metabolizmem olanzapiny: *CYP1A2*1C*, **1D*, **1E*, **1F* i **1K* [16]. Jednak badania wskazują, że jedynie allele **1D* i **1F* mają związek z metabolizmem leku i wpływają na jego stężenie w osoczu [9,17]. Ustalono, że polimorfizmy w genie *CYP2D6* nie wpływają w sposób istotny na poziom olanzapiny w osoczu, co może potwierdzać drugorzędną rolę tego enzymu w jej metabolizmie. Badano również polimorfizmy w genie *FMO3*, który koduje enzym biorący udział w metabolizmie I fazy, i zaobserwowano, że allel K158-G308 (złożony z kilku polimorfizmów) związany jest ze zmniejszeniem N-oksydacji olanzapiny [9]. W genie *UTG-T1A4*, kodującym enzym II fazy, zidentyfikowano dwa allele **2* i **3*. Zmiany w sekwencji DNA skutkują wstawieniem innego aminokwasu do sekwencji białka, co może wpływać na jego aktywność. Badania *in vivo* wykazały związek allelu **3* ze wzrostem glukuronidacji olanzapiny [18].

Genem kandydującym do grupy genów, w których polimorfizmy mogą wpływać na farmakokinetykę olanzapiny, jest gen *ABCB1*. Gen ten koduje białko, które jest transporterem błonowym. Analiza czterech polimorfizmów 3435C>T, 2677G>T, 1236C>T i 193T>C wykazała ich związek z lepszą odpowiedzią na lek i wpływ na stężenie olanzapiny w surowicy.

Polimorfizmy ważne dla farmakodynamiki leku

Badania prowadzone nad polimorfizmami w genach kodujących receptory serotoninowe wykazały zależność między wariantami genetycznymi receptora *5-HT_{2C}* a wzrostem masy ciała. Polimorfizm rs1414334 zlokalizowany w intronie (niekodująca część genu) zwiększa ryzyko rozwoju zespołu metabolicznego i warunkuje większy przyrost masy ciała [19,20]. Natomiast polimorfizm w regionie promotora tego genu -759C>T (rs3813929) chroni przed przyrostem masy ciała spowodowanym podawaniem olanzapiny [21].

Polimorfizmy w genach kodujących receptory dopaminowe również mogą warunkować różną reakcję na olanzapinę. U pacjentów z wariantem polimorficznym *Taq1A* (rs1800497) w genie *DRD2* obserwowano podwyższony poziom prolaktyny po podaniu olanzapiny [22]. Polimorfizm *-141C Ins/Del* (insercyjno-delecyjny) (rs1799732) zlokalizowany w promotorze tego genu wiąże się

ze zwiększonym ryzykiem przyrostu masy ciała [23]. Badanie przeprowadzone przez Zubiaur i wsp. wykazało większą częstość występowania działań niepożądanych u osób posiadających jednocześnie allel *Taq1A* (rs1800497) i allel *Del* (rs1799732) [24]. Ponadto wykazano, że pacjenci będący homozygotami *CC* dla wariantu *DRD2* rs1076560 i wariantu *HTR_{2A}* rs6314 lepiej odpowiadają na terapię [25].

Zaobserwowano, że wariant polimorficzny rs6280 w genie *DRD3*, kodujący aminokwas glicynę (Gly), wiąże się z lepszą odpowiedzią na olanzapinę [26], zarazem podnosząc poziom prolaktyny [20].

Wśród genów kandydatów, które mogłyby warunkować odpowiedź pacjenta na olanzapinę, wymienia się gen *APOC3* (apolipoproteina C). Badanie przeprowadzone przez Koller i wsp. u zdrowych ochotników wykazało, że osoby będące homozygotami *CC* dla polimorfizmu rs4520 wykazywały wyższy poziom triglicerydów po podaniu leku [20].

Tabela 1. Związek wariantów genetycznych z efektami ubocznymi działania olanzapiny

Gen	Wariant polimorficzny (allel)	Wpływ	Bibliografia
FARMAKOKINETYKA			
<i>CYP1A2</i>	* <i>ID</i> (22467delT, rs35694136) homozygota <i>delT/delT</i>	↑ poziom olanzapiny w osoczu	[9,17]
	* <i>IF</i> (-163C>A, rs762551) heterozygota <i>AC</i>	↑ poziom olanzapiny w osoczu	[9,17]
<i>FMO3</i>	allel K158-G308	↓ N-oksydacja	[27]
<i>UGT1A4</i>	*3 (p.L48V, rs2011425) nosiciele allelu <i>G</i>	↑ glukuronidacji	[18]
<i>ABCB1</i>	3435C>T (rs1045642) homozygoty <i>TT</i>	↑ AUC, niższy klirens	[28,29]
	2677G>T (rs2032582) nosiciele allelu <i>T</i>	↑ AUC	[28,29]
	1236C>T (rs1128503) nosiciele allelu <i>T</i>	↑ poziom olanzapiny w osoczu	[28]
	193T>C (rs3842) homozygoty <i>CC</i>	↑ ekspozycja na olanzapinę ↑ ryzyko efektów ubocznych (kołatanie serca, astenia)	[24]
FARMAKODYNAMIKA			
<i>5-HTR_{2C}</i>	rs1414334 (C>G) nosiciele allelu <i>C</i>	↑ ryzyko zespołu metabolicznego wzrost masy ciała	[19,20]
	-759C>T (rs3813929) nosiciele allelu <i>T</i>	działanie ochronne przed przyrostem masy ciała	[21]
	68G>C (p.Cys23Ser, rs6318) allel Ser	działanie ochronne przed przyrostem masy ciała	[19,30]
	-697G>C (rs518147)	działanie ochronne przed przyrostem masy ciała	[30]

Gen	Wariant polimorficzny (allele)	Wpływ	Bibliografia
DRD2	Taq1A (rs1800497)	↑ poziom prolaktyny	[24]
	Ins/Del (rs1799732)	↑ ryzyko działań niepożądanych	[23,24]
	nosiciele allelu Del	↑ ryzyko wzrostu masy ciała	
	DRD2 rs1076560 (C>A) + HTR2A rs6314 (C>T) homozygoty CC	↑ ryzyko działań niepożądanych lepszą odpowiedź na leczenie – szczególnie na objawy pozytywne	[25]
DRD3	Ser9Gly (rs6280)	↑ odpowiedź na olanzapinę ↑ poziom prolaktyny	[20,26]
APOC3	rs4520 (C>T) homozygoty CC	↑ poziom triglicerydów	[20]

AUC – Area Under the Curve, pole powierzchni pod wykreśloną linią na wykresie zależności stężenia leku w osoczu krwi od czasu

Podsumowanie

Analizy farmakogenetyczne wskazują na potencjalny wpływ polimorfizmów genetycznych na farmakokinetykę i farmakodynamikę olanzapiny. W świetle przedstawionych wyników badań bardziej interesujące wydają się polimorfizmy związane z farmakodynamiką. Ustalenie na podstawie genotypu danego pacjenta, czy podanie olanzapiny spowoduje u niego przyrost masy ciała, byłoby pomocnym narzędziem dla lekarzy klinicystów. Obecnie nie ma jasnych wytycznych dotyczących wdrożenia testów farmakogenetycznych w leczeniu pacjentów olanzapiną.

Aby wytypować biomarkery, na podstawie których opracowanoby testy farmakogenetyczne umożliwiające przewidzenie efektów ubocznych, dobór odpowiedniej dawki leku i lepszą kontrolę terapii, wymagane jest przeprowadzenie, większych niż dotychczas, randomizowanych badań kontrolowanych.

Bibliografia

1. Thomas K, Saadabadi A. *Olanzapine*. National Library of Medicine; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532903/> [dostęp: 13.06.2023].
2. Monahan C, McCoy L, Powell J, Gums JG. *Olanzapine/Samidorphan: New Drug Approved for Treating Bipolar I Disorder and Schizophrenia*. Ann Pharmacother. 2022; 56(9): 1049–1057. <https://doi.org/10.1177/10600280211070330>.
3. Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA. *Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs*. Mol Psychiatry. 2005; 10(1): 79–104. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001556>.
4. Podogrodzka M, Jarema M. *Praktyczne aspekty zastosowania olanzapiny w leczeniu schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej*. Psychiatria. 2010; 7(5): 180–188.
5. Tollens F, Gass N, Becker R, Schwarz AJ, Risterucci C, Künnecke B, Lehardt P, Reinwald J, Sack M, Weber-Fahr W, Meyer-Lindenberg A, Sartorius A. *The affinity*

- of antipsychotic drugs to dopamine and serotonin 5-HT₂ receptors determines their effects on prefrontal-striatal functional connectivity.* Eur Neuropsychopharmacol. 2018; 28(9): 1035–1046. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.05.016>.
6. Karlsgodt KH, Sun D, Cannon TD. *Structural and Functional Brain Abnormalities in Schizophrenia.* Curr Dir Psychol Sci. 2010; 19(4): 226–231. <https://doi.org/10.1177/0963721410377601>.
 7. Joshi RS, Panicker MM. *Identifying the In Vivo Cellular Correlates of Antipsychotic Drugs.* eNeuro. 2018; 5(5), ENEURO.0220-18.2018. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0220-18.2018>.
 8. Green WH. *Child & adolescent clinical psychopharmacology.* 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins Publishers, Philadelphia 2001.
 9. Söderberg MM, Dahl ML. *Pharmacogenetics of Olanzapine Metabolism.* Pharmacogenomics. 2013; 14(11): 1319–1336. <https://doi.org/10.2217/pgs.13.120>.
 10. Korpraserthaworn P, Polasek TM, Sorich MJ, McLachlan AJ, Miners JO, Tucker GT, Rowland A. *In Vitro Characterization of the Human Liver Microsomal Kinetics and Reaction Phenotyping of Olanzapine Metabolism.* Drug Metab Dispos. 2015; 43(11): 1806–1814. <https://doi.org/10.1124/dmd.115.064790>.
 11. Ng CH, Lin KM, Singh BS, Chiu EYK (eds.). *Ethno-Psychopharmacology: Advances in Current Practice.* Cambridge University Press, New York 2008.
 12. Callaghan JT, Bergstrom RF, Ptak LR, Beasley CM. *Olanzapine. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile.* Clin Pharmacokinet. 1999; 37(3): 177–193. <https://doi.org/10.2165/00003088-199937030-00001>.
 13. Citrome L. *A systematic review of meta-analyses of the efficacy of oral atypical antipsychotics for the treatment of adult patients with schizophrenia.* Expert Opin Pharmacother. 2012; 13(11): 1545–1573. <https://doi.org/10.1517/14656566.2011.626769>.
 14. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RSE, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. *Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia.* N Engl J Med. 2005; 353(12): 1209–1223. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa051688>.
 15. Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Davis JM. *Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia.* Cochrane Database Syst Rev. 2012; 5, CD008016. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008016.pub2>.
 16. Soria-Chacartegui P, Villapalos-García G, Zubiaur P, Abad-Santos F, Koller D. *Genetic Polymorphisms Associated With the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Adverse Effects of Olanzapine, Aripiprazole and Risperidone.* Front Pharmacol. 2021; 12, 711940. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.711940>.
 17. Czerwensky F, Leucht S, Steimer W. *CYP1A2*1D and *1F Polymorphisms Have a Significant Impact on Olanzapine Serum Concentrations.* Ther Drug Monit. 2015; 37(2): 152–160. <https://doi.org/10.1097/FTD.000000000000119>.
 18. Erickson-Ridout KK, Zhu J, Lazarus P. *Olanzapine Metabolism and the Significance of UGT1A448V and UGT2B1067Y Variants.* Pharmacogenet Genomics. 2011; 21(9): 539–551. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e328348c76b>.
 19. Ma X, Maimaitirexiati T, Zhang R, Gui X, Zhang W, Xu G, Hu G. *HTR2C polymorphisms, Olanzapine-Induced Weight Gain and Antipsychotic-Induced Metabolic*

- Syndrome in Schizophrenia Patients: A Meta-Analysis*. Int J Psychiatry Clin Pract. 2014; 18(4): 229–242. <https://doi.org/10.3109/13651501.2014.957705>.
20. Koller D, Almenara S, Mejía G, Saiz-Rodríguez M, Zubiaur P, Román M, Ochoa D, Navares-Gómez M, Santos-Molina E, Pintos-Sánchez E, Abad-Santos F. *Metabolic Effects of Aripiprazole and Olanzapine Multiple-Dose Treatment in a Randomised Crossover Clinical Trial in Healthy Volunteers: Association with Pharmacogenetics*. Adv Ther. 2021; 38(2): 1035–1054. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01566-w>.
 21. Templeman LA, Reynolds GP, Arranz B, San L. *Polymorphisms of the 5-HT_{2C} Receptor and Leptin Genes Are Associated with Antipsychotic Drug-Induced Weight Gain in Caucasian Subjects with a First-Episode Psychosis*. Pharmacogenet Genomics. 2005; 15(4): 195–200. <https://doi.org/10.1097/01213011-200504000-00002>.
 22. López-Rodríguez R, Román M, Novalbos J, Pelegrina ML, Ochoa D, Abad-Santos F. *DRD2 Taq1A Polymorphism Modulates Prolactin Secretion Induced by Atypical Antipsychotics in Healthy Volunteers*. J Clin Psychopharmacol. 2011; 31(5): 555–562. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31822cfff2>.
 23. Lencz T, Robinson DG, Napolitano B, Sevy S, Kane JM, Goldman D, Malhotra AK. *DRD2 Promoter Region Variation Predicts Antipsychotic-Induced Weight Gain in First Episode Schizophrenia*. Pharmacogenet Genomics. 2010; 20(9): 569–572. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e3182833ca24b>.
 24. Zubiaur P, Soria-Chacartegui P, Koller D, Navares-Gómez M, Ochoa D, Almenara S, Saiz-Rodríguez M, Mejía-Abril G, Villapalos-García G, Román M, Martín-Vílchez S, Abad-Santos F. *Impact of Polymorphisms in Transporter and Metabolizing Enzyme Genes on Olanzapine Pharmacokinetics and Safety in Healthy Volunteers*. Biomed Pharmacother. 2021; 133, 111087. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111087>.
 25. Blasi G, Selvaggi P, Fazio L, Antonucci LA, Taurisano P, Masellis R, Romano R, Mancini M, Zhang F, Caforio G, Papolizio T, Apud J, Weinberger DR, Bertolino A. *Variation in Dopamine D2 and Serotonin 5-HT_{2A} Receptor Genes is Associated with Working Memory Processing and Response to Treatment with Antipsychotics*. Neuropsychopharmacology. 2015; 40(7): 1600–1608. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.5>.
 26. Brennan MD. *Pharmacogenetics of Second-Generation Antipsychotics*. Pharmacogenomics. 2014; 15(6): 869–884. <https://doi.org/10.2217/pgs.14.50>.
 27. Söderberg MM, Haslemo T, Molden E, Dahl ML. *Influence of FMO1 and 3 Polymorphisms on Serum Olanzapine and its N-Oxide Metabolite in Psychiatric Patients*. Pharmacogenomics J. 2013; 13(6): 544–550. <https://doi.org/10.1038/tpj.2012.47>.
 28. Skogh E, Sjödin I, Josefsson M, Dahl ML. *High Correlation between Serum and Cerebrospinal Fluid Olanzapine Concentrations in Patients with Schizophrenia or Schizoaffective Disorder Medicating with Oral Olanzapine as the Only Antipsychotic Drug*. J Clin Psychopharmacol. 2011; 31(1): 4–9. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e318204d9e2>.
 29. Saiz-Rodríguez M, Belmonte C, Román M, Ochoa D, Jiang-Zheng C, Koller D, Mejía G, Zubiaur P, Wojnicz A, Abad-Santos F. *Effect of ABCB1 C3435T Polymorphism on Pharmacokinetics of Antipsychotics and Antidepressants*. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2018; 123(4): 474–485. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13031>.

30. Sicard MN, Zai CC, Tiwari AK, Souza RP, Meltzer HY, Lieberman JA, Kennedy JL, Müller DJ. *Polymorphisms of the HTR2C gene and Antipsychotic-Induced Weight Gain: an Update and Meta-Analysis*. *Pharmacogenomics*. 2010; 11(11): 1561–1571. <https://doi.org/10.2217/pgs.10.123>.

Genetic polymorphisms and the metabolic effects of olanzapine

Abstract

Olanzapine is an atypical antipsychotic (neuroleptic) used primarily to treat schizophrenia. The drug is mainly metabolized by the hepatic cytochrome P450 enzymes, CYP1A2 and CYP2D6. The glucuronide enzymes UGT1A and UGT2B10 are also involved in its metabolism. In some patients, olanzapine causes metabolic side effects, such as weight gain, an increase in glucose and lipid levels, and an increase in prolactin levels.

Pharmacogenetic studies indicate that polymorphisms in genes encoding drug-metabolizing enzymes, transporters, and other proteins involved in metabolic pathways, may help explain the interindividual differences in response to olanzapine treatment. Thus, genetic profiling could be useful in clinical practice, mainly to identify patients with an increased risk of adverse events. The ability to personalize therapy would facilitate maximizing therapeutic efficacy and minimizing side effects.

Key words: cytochrome P450, adverse side effects, pharmacogenetics, olanzapine, SNP polymorphisms