

# CYP2C9 & VKORC1 유전자검사

## CYP2C9 & VKORC1 Genotyping

### | 검사 개요

- Cytochrome P450 (이하 CYP) 군은 인체 내에서 많은 약물들의 대사에 관여하는 중요한 효소군입니다<sup>1</sup>.
- CYP2C9 유전자는 CYP 군의 주요 효소로써, 임상적으로 사용되는 수많은 약물의 대사에 관여하여, 인체 내에서 약물 활성화 또는 체외로의 배출을 도와주는 역할을 합니다 (Table 1)<sup>1</sup>.
- 약 60여개 이상 존재하는 CYP2C9 유전적 변이는 CYP2C9 효소의 약물대사 능력에 변화를 일으켜 약물의 치료 실패, 부작용 발생 등 개인별로 다양한 약물 반응을 초래 합니다<sup>2</sup>.
- Vitamin K epoxide reductase 1 유전자 (이하 VKORC1)는 비타민 K를 환원시키는 효소로 돌연변이가 있는 경우 Warfarin 결합 부위에 변형을 일으켜 약동학적 변화를 초래하여 와파린 저항성을 초래합니다 (Table 1)<sup>3-4</sup>.
- 임상적은 CYP2C9, VKORC1 유전자 검사를 통해 얻은 개인의 유전형 정보를 토대로 맞춤형 약물치료를 함으로써, 약물의 효과는 최대로 유지하면서 약물 부작용은 최소화하여 최적의 치료효과를 얻을 수 있습니다<sup>1-4</sup>.

### | 검사 정보

검사명	검사목적	검체 (보관조건)	검사일	검사방법	보험정보
CYP2C9, VKORC1 Genotyping	CYP2C9, VKORC1 유전자가 관여하는 항응고제 (Warfarin 등) 투여 시 약물의 선택, 용량 결정 및 부작용이 의심될 때	EDTA 또는 Heparin W/B 3mL (냉장) 3일 이상 보관될 경우 냉동 보관	월-금 2일 소요	PCR, Sequencing	C5806166 C5807426 C5806376

### | 검사 대상 변이

- 다양한 인종에서 발견되는 임상적으로 주요한 CYP2C9 돌연변이 5종 (\*1, \*2, \*3, \*13, \*14), VKORC1 돌연변이 1종 (rs9923231)을 검사합니다.

### 한국인 CYP2C9, VKORC1 표현형 분포<sup>4</sup>



● CYP2C9 EM + VKORC1 단백질발현 증가	0.7%
● CYP2C9 EM + VKORC1 단백질발현 일부 증가	15.3%
● CYP2C9 EM + VKORC1 단백질발현 감소	73.4%
● CYP2C9 IM + VKORC1 단백질발현 일부 증가	1.6%
● CYP2C9 IM + VKORC1 단백질발현 감소	8.9%
● CYP2C9 PM + VKORC1 단백질발현 감소	0.1%

- CYP2C9 EM (Extensive Metabolizer, 신속 대사자) : 효소의 활성이 정상적인 대사자
- CYP2C9 IM (Intermediate Metabolizer, 중간 대사자) : 효소의 활성이 일부 감소 된 대사자
- CYP2C9 PM (Poor Metabolizer, 느린 대사자) : 효소의 활성이 거의 없거나 전혀 없는 대사자
- VKORC1 단백질발현 증가 : 한국인 일반형 대비 단백질 발현 증가
- VKORC1 단백질발현 일부 증가 : 한국인 일반형 대비 단백질 발현 일부 증가
- VKORC1 단백질발현 감소 : 한국인 일반형

- 모든 환자에게 동일한 용량을 처방할 경우, 표현형에 따라 과도한 출혈이 발생하거나 약효가 나타나지 않을 수 있습니다.
- 본 검사는 유전자 검사 결과에 따라 처방 권장사항을 제공함으로써 약물의 용량 조절에 도움을 드립니다.

## 결과서 정보

- 국제적인 의약품 설명서, 약물 가이드라인 기반의 즉시 임상적용 가능한 정보를 제공합니다.
- 2가지 형태의 결과서를 제공합니다 (선택 가능).

Type 1: Genotype (유전형) + Phenotype (표현형)

Type 2: Genotype (유전형) + Phenotype (표현형) + Therapeutic Recommendation (약물처방권고사항)

### Type 1.

검사 결과	검사 유전자	CYP2C9, VKORC1
	약물 성분명	Warfarin (와파린)
	유전형	CYP2C9 *3/*3 VKORC1 - 1639G>A: G/A type
	표현형	CYP2D6 PM (Poor Metabolizer, 느린 대사자) VKORC1 <b>한국인 일반형 대비 단백질 발현 일부 증가</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>-EM(Extensive Metabolizer, 신속 대사자) : 효소의 활성이 정상적인 대사자</li> <li>-IM(Intermediate Metabolizer, 중간 대사자) : 효소의 활성이 일부 감소된 대사자</li> <li>-PM(Poor Metabolizer, 느린 대사자) : 효소의 활성이 거의 없거나 전혀 없는 대사자</li> <li>-단백질 발현 증가 : 한국인 일반형 대비 단백질 발현 증가</li> <li>-단백질 발현 일부 증가 : 한국인 일반형 대비 단백질 발현 일부 증가</li> <li>-단백질 발현 감소 : 한국인 일반형</li> </ul>		

### Type 2.

검사 결과	검사 유전자	CYP2C9, VKORC1
	약물 성분명	Warfarin (와파린)
	유전형	CYP2C9 *3/*3 VKORC1 - 1639G>A: G/A type
	표현형	CYP2C9 PM (Poor Metabolizer, 느린 대사자 : 효소의 활성이 거의 없거나 전혀 없는 대사자) VKORC1 <b>한국인 일반형 대비 단백질 발현 일부 증가</b>
권장사항	<p>약물에 대한 대사 속도가 감소하여 약물이상반응의 위험도가 증가할 수 있습니다. 전문의의 판단 하에 임상적인 상황을 고려하여 표준용량의 70-90% 감소를 권고하며, 용량이 조절되었을 경우 빈번한 INR 수치 검토 등 추적관찰이 필요합니다.</p>	

Table 1. CYP2C9 및 VKORC1에 영향을 받는 주요약물<sup>5-13</sup>

질환 분류	약물 분류	약물성분	Drug Label				Clinical Guideline			Clinical Papers (PharmGKB LOE)
			FDA	EMA	PMDA	HCSC	CPIC	DPWG	CPNDS	
혈액/조혈기관질환	혈액응고저지제	Warfarin	++			++	++++		++++	++++
		Acenocoumarol						+		++++
		Phenprocoumon						+		++++
		Fluindione								++

\*상기 약물은 CYP2C9 및 VKORC1 유전자에 영향을 받는 약물의 일부입니다.

Level of Evidence	Drug Label	Clinical Guideline	Clinical Papers (PharmGKB LOE)
++++	Testing Required	Strong	1
+++	Testing Recommended	Moderate	2
++	Actionable PGx	Optional	3
+	Informative PGx	No Recommendation	4

#### Drug Label

- FDA : US Food and Drug Administration
- EMA : European Medicines Agency
- PMDA : Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Japan
- HCSC : Health Canada (Santé Canada)

#### Clinical Guideline

- CPIC : Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium
- DPWG : Royal Dutch Association for the Advancement of Pharmacy-Pharmacogenetics Working Group
- CPNDS : Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety

#### 참고문헌

- 1) Pharmacogenet Genomics. 2010 Apr;20(4):277-81.
- 2) Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Committee.
- 3) Pharmacogenet Genomics. 2009 Feb;19(2):103-12.
- 4) Acta Pharmacol Sin. 2011 Oct;32(10):1303-8.
- 5) Pharmacogenet Genomics. 2014 Mar;24(3):177-83
- 6) US Food and Drug Administration(USFDA) Label
- 7) European Medicines Agency(EMA) Label
- 8) Pharmaceuticals and Medical Devices Agency(PMDA, Japan) Label
- 9) Health Canada (Santé Canada)(HCSC) Label
- 10) 한국 식품의약품안전처 의약품설명서
- 11) Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium(CPIC)
- 12) Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG)
- 13) Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety (CPNDS)