

Aplicațiile farmacogenomicii în farmacoterapie

Farmacogenomica este ramura farmacologiei care studiază influența variabilității genetice a pacienților (mai precis structura întregului genom al indivizilor) asupra răspunsului lor la medicamente.

Obiectivul farmacogenomicii este acela de a optimiza terapia medicamentoasă, respectând genotipul pacientului, pentru a asigura un efect terapeutic maxim al substanței medicamentoase, dar și efecte adverse minime. Medicii mai numesc farmacogenomica „medicină personalizată”.

Farmacogenetica este ramura farmacologiei foarte apropiată de farmacogenomică. Studiază influența structurii unei anumite gene asupra răspunsului / toxicității unui medicament administrat. Corelează expresia genei (SNP – polimorfismul unei singure nucleotide) cu eficacitatea sau toxicitatea unui medicament administrat.

*SNP – single-nucleotide polymorphism – variație a unei gene (secvențe de ADN) ce diferă printr-o singură nucleotidă:

Ex: *ATTGCGTT* – un individ
 ATTGCTTT – alt individ
 cele 2 gene se numesc alele – alelă G și alelă T

Astăzi se utilizează mai mult termenul de farmacogenomică.

Cauzele variabilității răspunsului la anumite tratamente medicamentoase pot avea origini:

- fiziologice sau patologice: vârstă, greutate, severitatea maladiei, patologii asociate;
- fiziopatologice datorate expunerii la factori de mediu: alimentație, co-administrare de medicamente, tabagism, alcoolism;
- **genetice**: variații genetice ale genelor care stau la baza sintezei proteinelor implicate în farmacocinetica și farmacodinamica medicamentelor

de ex.: - variații interindividuale ale receptorilor membranari sau intracelulari pentru medicamente

- variații interindividuale ale proteinelor transportoare ale medicamentelor

- variații interindividuale ale enzimelor care metabolizează medicamentele

etc.

Variabilitatea genetică este uneori dependentă de zona geografică, sau de etnie, sau de sexul indivizilor, însă de cele mai multe ori indivizii nu se pot grupa în funcție de acești

factori. Așadar studiul genomului trebuie realizat pentru fiecare individ în parte dacă se dorește o abordare farmacogenomică a terapiei sale medicamentoase.

Aplicațiile practice ale farmacogenomicii sunt foarte utile, fiindcă:

- companiile producătoare de medicamente pot crea substanțe medicamentoase foarte eficiente cu specificitate pentru țesuturile bolnave;
- prescrierea medicamentelor se va face ținând cont de profilul genetic al pacientului: i se vor administra doar medicamentele care sunt eficiente și care au efecte adverse minime pentru tiparul lui genetic;
- dozele de medicamente care trebuie administrate pot fi foarte bine apreciate pe baza profilelor genetice;

Există și dezavantaje:

- studiile de farmacogenomică sunt extrem de costisitoare, chiar dacă studiază profilul genetic al unui pacient, nu neapărat cel al unei populații;
- în farmacocinetica și farmacodinamia unui medicament în organism sunt implicate mai multe gene, așadar personalizarea unei terapii este mai dificilă (trebuie să ții cont de mai multe SNP pentru personalizarea tratamentului cu un singur medicament); ADICĂ un pacient poate avea un tipar genetic care favorizează o eficacitate mai mare a medicamentului dar și un risc mai mare de apariție a efectelor adverse ale aceluia medicament;
- pentru cele mai multe substanțe medicamentoase nu există suficiente studii de farmacogenomică. Se știe că prezintă variabilități ale eficacității și toxicității lor între indivizi sau între populații dar nu se poate spune exact dacă aceste variații au implicare strict genetică; ADICĂ variațiile pot fi datorate și unei anume alimentații, tipului de apă pe care o consumă, etc.

În continuare sunt prezentate câteva exemple de observații clinice, asupra cărora s-au făcut studii de farmacogenomică:

- 1. Variabilitatea genelor tiopurin S – metiltransferazei cauzează gruparea pacienților supuși tratamentului cu mercaptopurină (un anticancer) în 2 populații: metabolizatorii lenți ai mercaptopurinei și cei rapizi. Dezavantajul metabolizatorilor lenți este acela că, dacă medicii nu le cunosc foarte bine caracteristicile, sunt supuși unui risc crescut de apariție a efectelor adverse datorate intoxicației prin acumulare. Lor trebuie să li se administreze doze mai mici, care se pot dovedi, însă, ineficace.**
- 2. Medicamente de tipul nitrofurantoiniei sau furazolidonei (antiinfecțioase intestinale) sau primachinei (antimalaric) produc după administrare la o populație anume (deficitară în enzima glucozo – 6 – fosfat dehidrogenază) anemii hemolitice. Deficitul enzimatic este cauzat de o subexprimare a genelor implicate în sinteza acestei proteine.**
- 3. Polimorfisme ale genelor ce codează izoenzima CYP2C19 a CYP450, duc la gruparea indivizilor în metabolizatori lenți și metabolizatori rapizi ai medicamentelor de tip omeprazol, amoxicilină.**
- 4. În cazul tulburărilor de dispoziție, 30-40 % din pacienții suferinzi nu răspund la tratamentul farmacologic. În patogeneza acestor tulburări și în răspunsul diferit la**

antidepresive inhibitoare ale recaptării serotoninei a fost implicat un polimorfism al genelor proteinei transportoare a serotoninei. Proteina transportoare reglează nivelele serotoninei în fanta sinaptică (o preia și o transportă presinaptic), scăzându-i disponibilul pentru efectuarea neurotransmisiei. La unii pacienți, proteina transportoare (SERT) este atât de activă (captează multă serotonină), încât depășește chiar și procesul de inhibare a recaptării, proces indus cu medicamentele antidepresive. Cu alte cuvinte, degeaba se crește disponibilul de serotonină cu antidepresivele inhibitoare ale recaptării serotoninei, fiindcă neurotransmițătorul nu poate fi transportat corect la nivel neuronal.

5. S-a observat apariția hemoragiilor la unii pacienți din grupuri în care toți subiecții au fost tratați cu o aceeași doză de anticoagulant oral (warfarină, acenocumarol), sau hipoglicemie marcată la unii pacienți tratați cu sulfamide antidiabetice de tipul glibenclamidei sau glipizidei, față de alți pacienți, tratați cu aceleași doze. Explicația se bazează pe existența polimorfismelor genetice ale izoenzimei CYP2C9 a CYP450, care este răspunzătoare de metabolizarea acestor medicamente.

6. S-au descris și biodisponibilități și eficacități diferite ale digoxinei (medicament administrat în insuficiența cardiacă) sau ale inhibitorilor de protează H. I. V., datorate variabilității genei glicoproteinei P (MDR1), proteină transmembranară la nivelul celulelor mucoasei intestinale, hepatocitelor, celulelor endoteliale ale capilarelor, limfocitelor, barierei hemato-encefalice, celulelor renale, placentei, ce transportă cu ajutorul energiei furnizate de ATP medicamentul prin membrană, intracelular.

7. Un medicament pentru a cărui lansare s-au efectuat serioase studii farmacogenomice este HERCEPTIN (trastuzumab). Trastuzumabul este un anticorp monoclonal utilizat la pacienți cu cancer mamar a căror tumori produc în exces receptori HER2 la suprafața membranelor celulare. Acești receptori, după activarea lor de către un factor “human epidermal growth factor” induc prin căi de semnalizare încă incomplet elucidate, procese ca mitoză, invazia, angiogeneza, deci multiplicarea celulelor neoplazice cu creșterea tumorii. Extraproducția de receptor HER2 este întâlnită în 25-30% din cazurile de cancer mamar și este corelată cu rezistența la protocoalele chimioterapice obișnuite. Supraexprimarea receptorului HER2 (deci disponibilitatea pentru terapia cu trastuzumab) se evidențiază prin tehnici microarray, de determinare a modului de exprimare a genei răspunzătoare de sinteza de receptori. Trastuzumabul se leagă la porțiunea extracelulară a acestor receptori, antagonizând activarea lor de către acel factor și determină blocarea ciclului celular în faza G1, deci blocarea proliferării celulare. În România tratamentul cu HERCEPTIN este disponibil și se testează starea HER2 a femeilor cu cancer de sân în toate centrele universitare.

Cele mai multe aplicații ale farmacogenomicii se pare că se vor regăsi în terapia cancerului, unde numărul de mutații posibile în genom este foarte mare, toxicitatea medicamentelor utilizate este ridicată și răspunsul la o aceeași terapie, într-un același tip de cancer variază de la pacient la pacient în limite foarte largi, fiind foarte necesară deci, individualizarea terapiei.

8. Sunt cunoscute polimorfisme ale genelor enzimei de conversie a angiotensinei, care duc la apariția de intensități și persistențe diferite ale efectului antihipertensiv ale enalaprilului sau captoprilului.

9. Se cunosc polimorfisme ale receptorilor adrenergici β_2 ce duc la bronhodilatație de intensități variabile sau la apariția de efecte cardiovasculare prin agonizarea lor de către salbutamol.

10. Sunt descrise polimorfisme ale genelor ce codează enzima ALOX5 (araldionat-5-lipooxigenaza – enzimă ce catalizează biosinteza de leucotriene) care duc la posibile cazuri de ineficacitate a medicamentului antiastmatic zileuton (inhibitor de lipooxigenază 5, de sinteză de leucotriene, mediatorii ai inflamației bronșice).

11. Irinotecanul este un medicament anticanceros (inhibitor de topoizomerază 1) utilizat în tratamentul cancerului de colon. În organism este metabolizat cu ajutorul unei enzime hidrolaze la forma sa activă. Forma sa activă este metabolizată la rândul ei prin cataliza unei glucuronoziltransferaze: UGT1A1. Enzima UGT1A1 este codată de gena UGT1A1*28. Gena aceasta prezintă polimorfisme: unii pacienți, care au anumite polimorfisme (corelate cu activități mai slabe ale enzimei), dezvoltă efecte toxice rapid la acest medicament.