

Farmacogenetica si farmacogenomica

- **Farmacogenomica** reprezinta influenta pe care o are genomul uman in metabolizarea si actiunea medicamentelor. Dezvoltarea acestei ramuri a farmacologiei va conduce pe viitor la personalizarea medicatiei.
- **Farmacogenetica** se refera la un domeniu de studiu al variatiilor individuale (polimorfismelor) unor gene specifice asupra actiunii si efectelor medicamentelor.
- Dezvoltarea farmacogenomicii ar putea sa permita pe viitor prin folosirea unor **teste adecvate de predictie a raspunsului terapeutic** – selectia medicamentului, stabilirea dozei optime pentru fiecare pacient si evitarea reactiilor adverse pe scurt personalizarea medicatiei: „ **medicamentul potrivit pentru pacientul potrivit, la momentul optim si in doza adecvata**”.

- Orice medicament administrat unui pacient este *absorbit* și apoi *transportat* și *distribuit* la situsurile sale de acțiune, unde *va interacționa cu țintele terapeutice*; apoi, va suferi *transformări în metaboliți* și, în final, va fi *excretat*. Uneori, produsul inițial (promedicament) este convertit enzimatic (de obicei în ficat) în compuși terapeutici activi, iar alteori se pot produce metaboliți toxici, ce trebuie neutralizați.

Variațiile genetice individuale semnificative clinic

- ***variabilitatea farmacocinetică***, care se referă la diferențele privind absorbția, rata de metabolizare a medicamentului și de excreție a metabolitelor săi („*ce face organismul cu un medicament*”); acestea influențează relația doză–concentrație plasmatică–concentrație tisulară
- ***variabilitatea farmacodinamică***, ce include polimorfismele țintelor terapeutice – receptori, enzime, canale ionice, transportori („*ce face medicamentul în organism*”); acestea influențează direct relația doză–efect.

- **Variabilitatea farmacocinetică** interesează reacțiile de metabolizare ale medicamentelor, tradițional împărțite în două etape: *faza I, de biotransformare* a medicamentului în molecule active; *faza II, de conjugare*, prin care se produc compuși solubili în apă, mai ușor de excretat. Enzimele implicate în ambele faze pot avea variante cu eficacitate diferită, ce vor influența răspunsul la medicamente („*cât de repede este activat/inactivat și excretat un medicament*”).
- Cele mai importante enzime implicate în **faza I de metabolizare** a medicamentelor (în special în ficat) sunt enzimele din superfamilia **citocromului P450** (abrevierea oficială este CYP), codificate de circa 60 de gene, care efectuează transformarea a peste 80% din medicamentele prescrise curent.

- Dintre acestea, cele mai studiate au fost **CYP2D6** (implicată în metabolizarea betablocantelor, a tamoxifenului și a unor antidepressive), **CYP2C9** (participă la metabolismul anticonvulsivantelor – mefenitoina, al inhibitorilor pompei de protoni – omeprazolul, al antiagregantelor plachetare – clopidogrelul ș.a.) și **CYP2C19** (hidroxilează diferite medicamente larg utilizate: warfarina, antiinflamatoarele nesteroidiene, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei sau hipoglicemiantele orale).
- Polimorfismele genetice ale CYP au consecințe funcționale semnificative asupra activității enzimatică, metabolismului hepatic și efectelor terapeutice ale unui număr mare de medicamente.

- Pacienții cu variante alelice ce codifică enzime nefuncționale sau hipofuncționale **sunt *metabolizatori lenți (slabi) sau intermediari*** și, în urma creșterii concentrației plasmatice a medicamentului (prin diminuarea clearance-ului metabolic și scăderea eliminărilor urinare), vor avea un risc crescut (prin supradozare) la reacții adverse și chiar toxice.
- Alți pacienți, cu **alele care codifică enzime intens funcționale**, vor fi *metabolizatori rapizi sau ultrarapizi* și la aceștia efectele terapeutice vor fi modeste la dozele standard.
- Deoarece multe din variantele alelice ale *CYP2D6* și *CYP2C19*, cu relevanță clinică în biotransformarea medicamentelor, au o frecvență populațională mai mare de 5–10%, efectuarea unei genotipări este pe deplin justificată.

- În **faza a doua de metabolizare** a medicamentelor au loc reacții de conjugare (acetilare, glucuronidare, metilare sau sulfatare) ce produc compuși solubili în apă, mai ușor de excretat. Persoanele cu deficiențe ale enzimelor implicate în această fază inactivează și excretă mai lent o serie de medicamente importante, ce pot produce efecte toxice. Astfel, *acetilatorii lenți* expuși la arilamine cancerigene (de exemplu, benzidina) au o incidență crescută a cancerului de vezică urinară, iar femeile fumătoare au un risc crescut de cancer de sân după menopauză. *Acetilatorii rapizi* au frecvent eșecuri ale terapiei tuberculostatice cu izoniazidă sau pot necesita o doză mai mare de hidralazină pentru controlul tensiunii arteriale.

- **Variabilitatea farmacodinamică** este determinată de variațiile genetice individuale în răspunsul la medicamente din cauza polimorfismelor țintelor terapeutice: receptori, enzime, canale ionice, elemente ale căilor de transducție ale semnalelor; acestea influențează direct relația doză–efect.
- *Astfel, variantele receptorilor beta-adrenergici* (codificați de genele *ADRB1* și *ADRB2*), ținta multor medicamente, explică efectele individuale diferite la dozele standard ale agoniştilor beta-2 utilizați în tratarea astmului bronșic pentru acțiunea lor bronhodilatatoare, sau a blocanților receptorilor beta-1 adrenergici, folosiți în boli cardiovasculare.
- De asemenea, *variantele enzimei de conversie a angiotensinei (ECA)* explică efectul variabil al inhibitorilor ECA (enalaprilul, captoprilul), larg folosiți în tratamentul insuficienței cardiace, hipertensiunii arteriale.

- Răspunsul la medicamente poate fi influențat de polimorfismul unor gene ce codifică proteine care nu sunt implicate în biotransformarea medicamentelor și nici în țintele directe ale acțiunii lor. Dintre multiplele exemple cunoscute, menționăm polimorfismul genelor pentru *proteinele de transfer ale esterilor de colesterol* (CETP) ce poate influența eficiența diferită a terapiei cu **statine** sau diferențele individuale în acțiunea *factorilor de coagulare* (protrombina, factorul V) care pot predispune femeile ce iau contraceptive orale la tromboze venoase.

- În acest context, reamintim *rabdomioliza și hipertermia malignă* produse la inhalarea anestezicelor volatile halotan sau izofluran (la persoane cu mutații ale genei *RYR1*, ce codifică receptorul rianodină, un canal de eliminare a ionului de calciu din reticulul endoplasmatic) sau aritmiile grave ce apar la unii pacienți cu variații genetice în *transportorii celulari de sodiu și potasiu*, după administrarea unor medicamente ca trimetoprim-sulfametoxazol ori claritromicină.

- Spre deosebire de farmacogenetică, care studiază rolul unor *gene individuale* și ale variațiilor lor alelice asupra farmacocineticii și farmacodinamiei unor medicamente, **farmacogenomica** analizează impactul variațiilor *întregului genom* al unei persoane (deci a unui număr mare de loci polimorfici) asupra efectelor terapeutice ale unui medicament. Abordarea farmacogenomică a devenit necesară, deoarece efectele multor medicamente sunt determinate poligenic, și totodată posibilă, prin folosirea tehnicilor moderne de analiză genotipică cu ajutorul microrețelelor, care permit scanarea rapidă a mii de markeri genomici ce influențează răspunsul la medicamente al unei persoane.

- Aplicarea farmacogenomicii nu necesită cunoștințe specifice despre metabolizarea medicamentelor sau modul în care diferite alele influențează răspunsul la medicamente. Prin analiza întregului genom se determină *un profil genotipic* (ce vizează fie variații structurale ale ADN, fie expresia sau „*semnătura*” genică²) cu o valoare predictivă pozitivă suficientă pentru a stabili eficacitatea/toxicitatea unui medicament sau a asociațiilor medicamentoase. Apoi se analizează profilul genotipic al pacientului înainte de începerea tratamentului și, în funcție de structura sa genetică, se alege medicamentul și doza optimă, pentru a asigura eficacitate maximă cu minimum de reacții adverse.

Teste pentru depistarea sensibilitatii la unele M

- Exemplele de *utilizare a biomarkerilor genotipici pentru optimizarea selecției medicamentelor*, dozei și duratei tratamentului, precum și pentru evitarea unor reacții adverse sunt multiple.
- **În cardiologie**, menționăm warfarina (anticoagulant larg folosit), clopidogrelul (utilizat ca antiagregant plachetar pentru prevenirea evenimentelor vasculare trombotice) și inhibitorii ECA (în tratamentul insuficienței cardiace).
- **În bolile infecțioase**, genotiparea pacienților este recomandată în tratamentul cu floxacilină (pentru infecțiile stafilococice), abacavir (în infecțiile cu HIV tip 1) și interferon alfa pegilat (în infecțiile cronice cu virusul hepatitic C).

- Testele farmacogenomice în **alegerea și conducerea *terapii anticanceroase*** încep să fie folosite de rutină în oncologie. Unele se adresează genomului celulelor tumorale și vizează biomarkeri cu efect farmacodinamic (*„ținte terapeutice”*) ce influențează răspunsul unor *grupe de bolnavi* la anumite terapii „țintite”:
 - imatinib – în leucemia mieloidă cronică
 - tamoxifen, herceptin și inhibitori de aromatază – în cancerul de sân
 - antagoniști ai receptorului EGF (gefitinib – *Iressa®*) – în cancerul pulmonar fără „celule mici”
 - inhibitori ai kinazei BRAF în melanom | inhibitori ai kinazei RAS (cetuximab – *Erbitux®*) în cancerele de colon.

- Alte teste evaluează în genomul bolnavului biomarkerii cu efect farmacocinetic implicați în metabolizarea citostaticelor (de exemplu, TPMT – pentru mercaptopurină și tioguanină).
- O dovadă indirectă a recunoașterii utilității testelor farmacogenomice pentru optimizarea terapiei este reprezentată de faptul că, recent, în SUA, *Food and Drug Administration* (FDA) a inclus în prospectul medicamentelor menționate mai sus recomandarea efectuării acestor teste. Totuși, folosirea genotipării bolnavilor pentru luarea unor decizii terapeutice nu este încă larg practică.

Ritmul lent de aplicare clinică a farmacogenomicii are mai multe cauze:

- necesitatea stabilirii utilității clinice a testelor farmacogenomice prin trialuri ample, care să convingă finanțatorii serviciilor de sănătate să le ramburseze costurile lor, ca teste de rutină
- dezvoltarea unor algoritmi clinici simpli, care să ajute medicii în interpretarea și folosirea datelor
- educarea medicilor pentru a fi capabili să utilizeze informațiile genomice
- pretul ridicat pentru efectuarea acestor teste.

- **Farmacogenomica deschide perspectiva personalizării terapiei** și a renunțării la regimurile terapeutice actuale bazate pe prescrierea aceleiași doze la toți pacienții (*„one dose fits all”*), păgubitoare atât pentru bolnav (eficacitate de doar 25–60% din toate cazurile tratate; peste trei milioane prescripții anual ineficiente în SUA), cât și pentru costurile serviciilor de sănătate confruntate cu reacțiile adverse neașteptate, care uneori sunt fatale (100.000 de decese/an în SUA).

- Promisiunea farmacogenomicii de individualizare a terapiei nu vizează în mod specific un anumit pacient sau pe fiecare pacient, ci urmărește mai curând să genereze un **ghid de terapie personalizată, cu predictibilitate înaltă ca răspuns la tratament (niveluri maxime ale eficacității și minime ale toxicității), pentru un segment omogen genotipic și cât mai cuprinzător în raport cu populația potențialilor pacienți (*stratificarea pacienților*).**