

A ATP7B desempenha um papel similar como efetora de transporte de cobre. Entretanto, ela se move entre o aparelho de Golgi e os endossomos ou a membrana celular dos hepatócitos e controla a excreção de cobre para a árvore biliar. A ATP7B também auxilia a incorporação do cobre na ceruloplasmina. Mais de 200 mutações diferentes foram descritas em pacientes com WND. Uma única mutação de sentido trocado responde por cerca de 40% dos alelos em indivíduos descendentes do norte europeu.

■ A doença de Wilson (WND) é um distúrbio autossômico recessivo caracterizado por doença hepática progressiva e anomalias neurológicas. A doença de Menkes (MND) é um distúrbio recessivo ligado ao X caracterizado por retardo mental, convulsões e morte na primeira infância. O acúmulo de excesso de cobre causa doença em WND, enquanto a MND resulta de uma carência de cobre e do funcionamento prejudicado da enzima. WND e MND são causadas por mutações nos genes altamente homólogos, *ATP7B* e *ATP7A*, respectivamente.

Em contraste com a WND e a MND, a acrodermatite enteropática (AE) é causada por um defeito na absorção de zinco do trato intestinal. Indivíduos com AE experimentam retardo no crescimento, diarreia, disfunção do sistema imune e uma dermatite (inflamação da pele) severa que afeta tipicamente a pele dos genitais e das nádegas, ao redor da boca e os membros (Fig. 7.10). Crianças normalmente apresentam o quadro após o desmame, e a AE pode ser fatal se não for tratada com altas doses de zinco suplementar, o qual é curativo. A AE é causada por mutações em *SLC39A4*, que codifica uma possível proteína transportadora de zinco expressa na membrana apical das células epiteliais do intestino delgado. Não se sabe se os indivíduos com AE podem todavia absorver pequenas quantidades de zinco através de uma forma mutante desse transportador ou se existe um outro transportador que também pode transportar o zinco quando este é dado em altas doses.

FARMACOGENÉTICA

Sempre consideramos erros de metabolismo apenas como sendo as deficiências de enzimas necessárias para o metabolismo de nutrientes e moléculas sintetizadas endogenamente. Entretanto, muitas das bebidas e alimentos que ingerimos todos os dias (ex., café, chá) contêm centenas de compostos complexos que devem ser processados. Alguns desses compostos nunca deixam o trato gastrointestinal, mas a maioria é absorvida, distribuída, metabolizada e eliminada (i. e., biotransformada) em uma variedade de produtos imedia-

tamente utilizados, armazenados ou excretados. Compostos sintetizados exogenamente que são administrados para alcançar um efeito específico no corpo humano (i. e., medicamentos ou drogas) também sofrem biotransformação, e os seres humanos variam em eficiência e velocidade com as quais realizam esse processo. Além disso, a resposta do alvo de uma droga (ex., enzimas, receptores) pode também variar entre os indivíduos. O estudo da modificação genética das respostas humanas variáveis a agentes farmacológicos é denominado **farmacogenética**.

Ao longo da última década, esforços ambiciosos foram feitos para avançar no conhecimento da farmacogenética. Isso foi dirigido, em parte, pela expectativa de que, mediante uso da farmacogenética, seremos capazes de estabelecer o perfil das diferenças de DNA entre os indivíduos e, dessa forma, prever as respostas a diferentes medicamentos. Por exemplo, um perfil genético pode prever quem é mais ou menos provável de responder a uma droga ou de sofrer um evento adverso. Tal perfil personalizaria enormemente os cuidados de saúde de um indivíduo e poderia modificar substancialmente o modo como a medicina é praticada.

Muitas drogas possuem uma taxa de resposta entre 25% e 75%. Isso significa que, para algumas drogas, apenas 1 de cada 4 pessoas se beneficia com seu uso. O uso de drogas em indivíduos que são pouco prováveis de responder aumenta a incidência de efeitos adversos e acrescenta um peso ao custo do tratamento. Muitas drogas possuem efeitos adversos que têm importância clínica, e, das aproximadamente 1.200 drogas aprovadas para uso nos Estados Unidos, cerca de 15% estão associadas a efeitos adversos severos. Uma análise amplamente citada conduzida em meados dos anos 90 sugeriu que perto de 2 milhões de pessoas são hospitalizadas a cada ano como resultado de efeitos adversos de drogas e aproximadamente 100.000 pessoas morrem deles, mesmo quando as drogas são adequadamente prescritas e administradas. Assim, a identificação dos perfis genéticos que predizem a resposta de um indivíduo a drogas e o risco de experimentarem um efeito adverso provavelmente aumenta a eficácia e a segurança dos medicamentos como um todo.

Um dos principais desafios da farmacogenética é a seleção de alvos que poderiam ser sensíveis à manipulação por uma droga para tratar um sintoma ou doença ou que poderia influenciar a biotransformação da – ou resposta à – droga. Dados de genética humana podem ser usados para identificar polimorfismos associados a várias susceptibilidades a doenças (i. e., um alvo potencial para uma droga) ou polimorfismos que modificam a resposta humana a uma droga. Por exemplo, estudos genéticos em famílias com a sín-



FIGURA 7.10 ■ Criança com acrodermatite enteropática causada por mutações em *SCL39A4*, que codifica uma proteína necessária para a absorção intestinal de zinco. A deficiência de zinco resultante produz uma erupção vermelha escamosa característica ao redor da boca, genitais, nádegas e membros. (Cortesia da Dra. Virgínia Sybert, Universidade de Washington.)

drome do QT longo, caracterizada por ritmos cardíacos anormais (i. e., arritmias) e morte súbita, concluíram que a síndrome do QT longo poderia ser causada por mutações em um de pelo menos cinco diferentes genes (*HERG*, *KVLQT1*, *SCN5A*, *KCNE1* ou *KCNE2*). Cada um desses genes codifica um tipo diferente de canal iônico (ex., canais de Na^+ ou K^+ encontrados na superfície de uma célula cardíaca). Esses canais tornaram-se alvos de drogas para tratar arritmias. Além disso, como diferentes drogas são usadas para bloquear os canais de sódio em comparação com os canais de potássio, a escolha da droga usada para tratar um indivíduo com síndrome do QT longo é dependente de seu perfil genético. Nesse caso, a relação entre doença e alvo é bem caracterizada.

Uma estratégia alternativa é usar dados genômicos (ex., bancos de dados de seqüências de DNA humanas ou expressão diferencial de genes) e tecnologias (ex., camundongos transgênicos) para identificar alvos plausíveis sem saber se esses alvos estão relacionados a uma doença específica. A análise do genoma e seus produtos e como eles se relacionam com a resposta a drogas é denominada **farmacogenômica**.

Embora a farmacogenética e a farmacogenômica compartilhem ferramentas e métodos, as abordagens experimentais são diferentes. Por exemplo, muitos tipos de linfoma (uma malignidade do tecido linfóide) respondem favoravelmente a diferentes tipos de quimioterapia, mas algumas vezes é difícil determinar se um tumor específico responderá a uma droga em particular. Isto é, dois linfomas podem parecer idênticos mas responder diferentemente a um mesmo agente quimioterápico, levando potencialmente a diferentes conseqüências para os pacientes. Utilizando-se dados de expressão gênica diferencial (veja os Capítulos 3 e 8), torna-se evidente que dois tumores que parecem o mesmo algumas vezes expressam genes diferentes. Essa informação foi usada para classificar esses linfomas e fornecer informações para um prognóstico mais preciso. Além disso, os genes expressos diferencialmente por cada tipo de tumor são alvos potenciais para o desenvolvimento de drogas. Comparações semelhantes foram feitas entre cânceres de pele metastáticos e não-metastáticos.

Muitos dos efeitos fisiológicos da variação na resposta a drogas são conhecidos há décadas. Uma deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase causa sensibilidade aumentada à droga antimalárica primaquina, produzindo uma anemia hemolítica aguda. O metabolismo lento da isoniazida (uma droga comumente usada para tratar tuberculose) é causado por um polimorfismo da acetilação hepática. A atividade reduzida das colinesterases plasmáticas pode produzir um prolongamento anormal da succinilcolina (um relaxante neuromuscular). Em cada um desses exemplos, a exposição de um indivíduo possuindo um polimorfismo de enzima comum a um produto químico específico produz um efeito farmacológico não previsto.

Mais recentemente, foram descritos polimorfismos em enzimas que produzem um efeito muito mais amplo na resposta do corpo a muitos produtos farmacêuticos diferentes. Muitos desses polimorfismos estão em genes que codificam proteínas envolvidas na biotransformação de uma droga, enquanto outros estão em genes que codificam o alvo de uma droga (Tabela 7.6). Um exemplo de tal enzima é a debrisoquina hidroxilase, uma isoenzima do sistema do citocromo P450 monooxigenase microsomal codificada por um gene, *CYP2D6*. A superfamília do citocromo P450 inclui genes que codificam muitas hemoproteínas diferentes ligadas à membrana. Essas enzimas são responsáveis pela biotransformação de compostos com estruturas amplamente divergentes. Os polimorfismos de *CYP2D6* afetam o metabolismo de mais de 25% de todos os produtos farmacêuticos, incluindo antagonistas do receptor β -adrenérgico, neurolépticos e antidepressivos tricíclicos. Todos esses são exemplos de perfis genéticos rela-

tivamente simples (i. e., polimorfismos únicos) que afetam a resposta a drogas. Muitas respostas a drogas são provavelmente determinadas por perfis muito mais complexos que são compostos por múltiplos polimorfismos em múltiplos loci.

Várias estratégias estão sendo usadas para criar perfis genéticos complexos que são preditivos de respostas a drogas. Nem sempre uma estratégia isolada funciona melhor, mas um enfoque é comum, particularmente quando a seqüência exata do DNA que causa a variação na resposta a uma droga não foi identificada. Este enfoque começa pela identificação dos polimorfismos no – ou próximos ao – gene que pode estar influenciando a resposta à droga (Fig. 7.11). Por várias razões, os polimorfismos privilegiados para aplicação são as diferenças de uma única base na seqüência de DNA, os chamados polimorfismos de um único nucleotídeo (SNP). Os SNP são encontrados por todo o genoma humano com uma freqüência de 1 por 1.000 pb, de modo que quase sempre existem SNP próximos a genes-alvo. Os SNP são fáceis, rápidos e não muito caros de testar; muitos sítios podem ser testados simultaneamente; e os testes são passíveis de automação. Combinações de SNP podem ser usadas para construir haplótipos (i. e., SNP que ocorrem juntos no mesmo cromossomo). Haplótipos que estão associados a respostas variadas a drogas são os perfis

genéticos que podem ser usados em ensaios clínicos para testar se uma resposta particular está associada a um perfil genético específico.

A farmacogenética e a farmacogenômica estão começando lentamente a mudar a forma pela qual a medicina é praticada, embora o passo dessa mudança provavelmente venha a ser acelerado já ao longo das próximas décadas. Um resultado primário de todos os perfis que estão associados com resposta a drogas está confirmando se essas variantes afetarão o controle clínico de pacientes e, se assim for, até que ponto. Normas gerais para determinação da relevância clínica de um perfil associado com uma droga estão disponíveis. O perfil de uma resposta a droga pode ser importante se (1) a droga é amplamente usada na prática clínica e a resposta a ela é medicamente importante, (2) os efeitos tóxicos e terapêuticos da droga são difíceis de avaliar e titular clinicamente, (3) os efeitos adversos são difíceis de prever com as informações existentes e (4) um perfil fornece resultados facilmente interpretáveis com poucos resultados falso-negativos ou falso-positivos. Até o momento, não existe estimativa de quantas combinações droga/perfil genético são prováveis de preencher esses critérios. Entretanto, é provável que esses perfis farmacogenéticos venham a ser úteis pelo menos em algumas circunstâncias.

TABELA 7.6 ■ Exemplos de Efeitos de Polimorfismos Gênicos na Resposta a Drogas

Gene	Enzima/Alvo	Droga	Resposta clínica
<i>CYP2D6</i>	Citocromo P450 2D6	Codeína	Indivíduos homozigotos para uma mutação inativante não metabolizam a codeína e a morfina e, assim, não sentem o efeito analgésico
<i>CYP2C9</i>	Citocromo P450 2C9	Warfarin	Indivíduos heterozigotos para um polimorfismo necessitam uma dose menor de warfarina para manter a anticoagulação
<i>NAT2</i>	N-acetil transferase 2	Isoniazida	Indivíduos homozigotos para polimorfismos de "acetilação lenta" são mais susceptíveis à toxicidade da isoniazida
<i>TPMT</i>	Tiopurina S-metiltransferase	Azatioprina	Indivíduos homozigotos para uma mutação inativante desenvolvem toxicidade severa se tratados com dose-padrão de azatioprina
<i>ADRB2</i>	Receptor β -adrenérgico	Albuterol	Indivíduos homozigotos para um polimorfismo pioram com o uso regular de albuterol
<i>KCNE2</i>	Canal de potássio, com acesso de voltagem	Claritromicina	Indivíduos heterozigotos para um polimorfismo são mais susceptíveis a arritmias ameaçadoras para a vida
<i>SUR1</i>	Receptor de sulfoniluréia 1	Sulfoniluréias	Indivíduos heterozigotos para polimorfismos são menos sensíveis a secreção de insulina estimulada por sulfoniluréia
<i>F5</i>	Fator V da coagulação (Leiden)	Contraceptivos orais	Indivíduos heterozigotos para um polimorfismo possuem um risco maior de trombose venosa

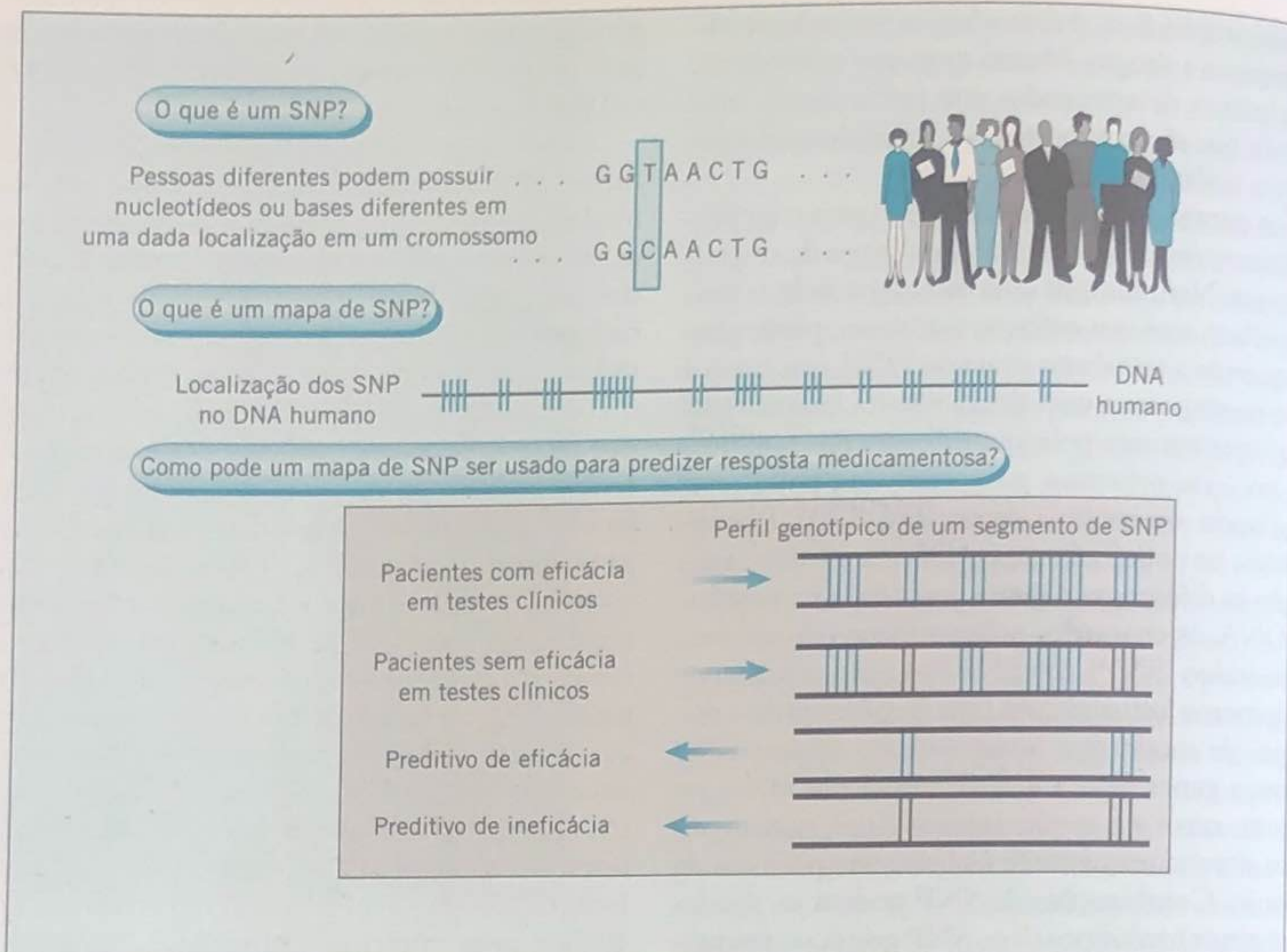


FIGURA 7.11 ■ Diferentes combinações de polimorfismos de um único nucleotídeo (SNP) são encontradas em diferentes indivíduos. As localizações desses SNP podem ser apontadas com precisão nos mapas dos genes humanos. Subseqüentemente, elas podem ser usadas para criar perfis que são associados a diferenças na resposta a uma droga, como, por exemplo, eficácia e ineficácia. (Adaptado de Roses A [2000] Pharmacogenetics and the practice of medicine. Nature 405:857-865.)

■ Cada resposta de um indivíduo a compostos químicos naturais e sintéticos é parcialmente determinada por polimorfismos em genes que controlam as vias de biotransformação e os alvos desses produtos químicos. Muitas respostas produzem apenas variações pequenas em relação ao normal, enquanto outras precipitam desvios enormes.

LEITURAS SUGERIDAS

- Andrews NC (2002) Metal transporters and disease. *Curr Opin Chem Biol* 6:181-186
- Chakrapani A, Cleary MA, Wraith JE (2001) Detection of inborn errors of metabolism in the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 84:205-210
- Enattah NS, Sahi T, Savilahti E, Terwilliger JD, Peltonen L, Jarvela I (2002) Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nat Genet* 30:233-237
- Fletcher LM, Halliday JW (2002) Haemochromatosis: understanding the mechanism of disease and implications for diagnosis and patient management following the recent cloning of novel genes involved in iron metabolism. *J Intern Med* 251:181-192
- Levy HL, Albers S (2000) Genetic screening of newborns. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 1:139-177
- Mercer JFB (2001) The molecular basis of copper-transport diseases. *Trends Mol Med* 7:64-69
- Phillips KA, Veenstra DL, Oren E, Lee JK, Sadee W (2001) Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review. 1. *JAMA* 286:2270-2279
- Russo PA, Mitchell GA, Tanguay RM (2001) Tyrosinemia: a review. *Pediatr Dev Pathol* 4:212-221
- Petry KG, Reichardt JKV (1998) The fundamental importance of human galactose metabolism: lessons from genetics and biochemistry. *Trends Genet* 14:98-102
- Rinaldo P, Matern D (2002) Fatty acid oxidation disorders. *Annu Rev Physiol* 64:477-502
- Roses AD (2001) Pharmacogenetics and the practice of medicine. *Nature* 405:857-865
- Saudubray JM, Martin D, de Lonlay P, Touati G, Poggi-Travert F, Bonnet D, Jouvet P, Boutron M, Slama A, Vianey-Saban C, Bonnefont JP, Rabier D, Kamoun P, Brivet M. (1999) Recognition and management of fatty acid oxidation defects: a series of 107 patients. *J Inher Metab Dis* 22:488-502
- Scriver CR, Sly WS, Childs B, Beaudet AL, Valle D, Kinzler KW, Vogelstein B (eds) (2000) *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. McGraw-Hill, New York
- Scriver CR (2001) Garrod's foresight: our hindsight. *J Inher Metab Dis* 24:93-116