



BASES DA FARMACOGENÉTICA

Marcelo Rizzatti Luizon^{1*}, Ingrid Ferreira Metzger¹, Valéria Cristina Sandrim² e José Eduardo Tanus dos Santos¹

1. Departamento de Farmacologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo. Av. Bandeirantes, 3900, CEP: 14049-900. Ribeirão Preto-SP. *

E-mail: luizonmr@usp.br

2. Santa Casa de Belo Horizonte, Belo Horizonte-MG.

Palavras-chave: Farmacogenética, Polimorfismos Genéticos.

As principais causas de variabilidade individual na resposta à mesma dose de um fármaco são: idade, fatores genéticos, fatores imunológicos, estados patológicos, e interações entre fármacos (RANG *et al.*, 2007). A Farmacogenética estuda o papel da herança na variabilidade de resposta a fármacos. Esta resposta pode variar de reações adversas, potencialmente letais, a igualmente séria falta de eficácia terapêutica. A variabilidade genética pode desempenhar papel importante na farmacocinética, ou seja, na absorção, distribuição, metabolismo e excreção, assim como na farmacodinâmica, isto é, na interação da droga com o alvo e na relação entre a sua concentração e seu efeito (WEINSHILBOUM e WANG, 2006).

Os exemplos primordiais da Farmacogenética partiram de observações clínicas de diferenças entre os pacientes em suas respostas a doses padronizadas de fármacos, frequentemente em conjunto com variações individuais nas concentrações plasmáticas ou urinárias da droga ou do metabólito da droga. Dois exemplos clássicos envolvem a variação genética na hidrólise enzimática do relaxante muscular succinilcolina pela enzima butirilcolinesterase, também conhecida como BCHE, e a acetilação enzimática da droga antituberculose isoniazida (WEINSHILBOUM e WANG, 2006).

A isoniazida foi uma das primeiras drogas usadas efetivamente no tratamento da tuberculose. As concentrações plasmáticas desta droga mostram uma distribuição bimodal de frequência após a administração de doses idênticas a diferentes indivíduos (EVANS *et al.*, 1960; **Figura 1**). Análises de segregação demonstraram que esta característica era herdada e resultante da variação genética na N-acetilação, uma reação catalisada pela enzima N-acetiltransferase 2, no caso da isoniazida. Polimorfismos do gene *NAT2* explicam a distribuição bimodal da frequência, ou seja, um grupo de acetiladores rápidos e outro de acetiladores lentos.

Duas outras importantes referências representaram a transição da Farmacogenética bioquímica para a molecular: as variações polimórficas do gene da citocromo P450 2D6 (CYP2D6) e da tiopurina S-metiltransferase (TPMT). A variação no metabolismo pela enzima CYP2D6 foi originalmente descrita a partir da observação da razão metabólica urinária da debrisoquina. A distribuição da frequência da razão da droga pelo seu metabólito 4-hidroxi-debrisoquina revelou que uma amostra de europeus incluía um grupo de metabolizadores lentos (PMs, do inglês *Poor Metabolizers*), outro de metabolizadores intermediários (EMs, *Extensive Metabolizers*) e um pequeno número de metabolizadores ultra-rápidos (UMs, *Ultrarapid Metabolizers*) (BERTILSSON *et al.*, 1992; **Figura 2A**). Posteriormente, foi descrito que o grupo de UMs apresentava múltiplas cópias do gene *CYP2D6*.

A TPMT catalisa a S-metilação de drogas tiopurinas, tais como a 6-mercaptopurina, um agente citotóxico e imunossupressor usado para tratar leucemia linfoblástica aguda infantil, doenças inflamatórias intestinais e receptores de transplante de órgãos. Entretanto, as tiopurinas possuem um intervalo terapêutico estreito, ou seja, a diferença entre a dose da droga exigida para alcançar o efeito terapêutico desejado e aquela que causa toxicidade é relativamente pequena. A toxicidade mais séria induzida por tiopurinas é a supressão da medula óssea, ou mielossupressão. *TPMT*1* é o alelo selvagem, associado com a alta atividade da enzima TPMT e designado por *TPMT^H*. O alelo *TPMT*3A*, associado com a baixa atividade e designado por *TPMT^L*, é o principal responsável pela distribuição trimodal de frequência do nível de atividade eritrocitária da TPMT (WEINSHILBOUM e SLADEK, 1980; **Figura 2B**). Homozigotos *TPMT*3A* estão sob risco muito aumentado de mielossupressão quando tratados com doses-padrão de tiopurinas. Estes pacientes podem ser tratados com aproximadamente 10-15% da dose-padrão, mas mesmo assim exigem vigilância cuidadosa. Dada a sua importância clínica, TPMT

foi o primeiro exemplo selecionado pela *Food and Drug Administration*, FDA (www.fda.gov, acessado em 16/04/2010) para audiências públicas sobre a inclusão de informação Farmacogenética em bulas. Pela mesma razão, exames clínicos para os polimorfismos genéticos da TPMT estão amplamente disponíveis (WEINSHILBOUM e WANG, 2006).

As variações polimórficas dos genes *NAT2*, *TPMT* e *CYP2D6* apresentam-se como características de herança mendeliana e envolvem variação farmacocinética, isso é, variação devido a diferenças herdadas no metabolismo de drogas. No entanto, a Farmacogenética foca atualmente em variação funcional e relevante no próprio alvo da droga, assim como em múltiplos genes que influenciam tanto a farmacocinética como a farmacodinâmica de uma droga (NEBERT *et al.*, 2008).

Um exemplo é o da varfarina, um anticoagulante oral amplamente prescrito no mundo. O índice internacional normalizado, INR, é o teste laboratorial usado universalmente para seguir seu efeito na coagulação. Entretanto, reações adversas sérias como hemorragia e coagulação indesejada continuam a complicar a terapia com esta droga. A varfarina é predominantemente metabolizada pela enzima *CYP2C9*, cujos alelos *CYP2C9*2* e *CYP2C9*3* foram associados com aproximadamente 12% e 5%, respectivamente, do nível de atividade enzimática observado com o alelo selvagem *CYP2C9*1*. Por sua vez, o gene que codifica o alvo da droga, *VKOCR1* (Vitamina K epóxido redutase), apresenta haplótipos associados com a condição de baixas ou altas doses. Haplótipos são combinações de alelos de diferentes polimorfismos de um mesmo gene, herdadas em conjunto. A partir destas informações foi desenvolvido um algoritmo para a estimativa da dose apropriada de varfarina, baseado tanto em dados clínicos como genéticos (KLEIN *et al.*, 2009).

A **Figura 3** mostra um exemplo de como polimorfismos em genes que codificam enzimas metabolizadoras de drogas podem explicar as alterações no perfil metabólico de indivíduos o que, por sua vez, permite a sua classificação em grupos de metabolizadores lentos, intermediários ou rápidos. A abordagem desses conceitos em sala de aula pode ser realizada com a utilização de ferramentas interativas. O *DNATwist* é um exemplo que pode ser utilizado por aqueles com familiaridade com a língua inglesa, disponível em <http://www.dnatwist.org> (acessado em 16/04/2010). Esta ferramenta auxilia a explicação dos conceitos da Farmacogenética para estudantes do ensino fundamental e médio, com foco na intolerância à ingestão de álcool (BERLIN *et al.*, 2010).

Referências Bibliográficas

- Berlin, D.S., Person, M.G., Mittal, A., Oppezzo, M.A., Chin, D.B., Starr, B., Klein, T.E., Schwartz, D.L. e Altman, R.B. DNATwist: a Web-based tool for teaching middle and high school students about pharmacogenomics. *Clin Pharmacol Ther*, v.87, n.4, Apr, p.393-5. Apr, 2010.
- Bertilsson, L., Lou, Y.Q., Du, Y.L., Liu, Y., Kuang, T.Y., Liao, X.M., Wang, K.Y., Reviriego, J., Iselius, L. e Sjoqvist, F. Pronounced differences between native Chinese and Swedish populations in the polymorphic hydroxylations of debrisoquin and S-mephenytoin. *Clin Pharmacol Ther*, v.51, n.4, p.388-97, 1992.
- Eichelbaum, M., Ingelman-Sundberg, M. e Evans, W.E. Pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Annu Rev Med*, v.57, p.119-37, 2006.
- Evans, D.A., Manley, K.A. e Mc, K.V. Genetic control of isoniazid metabolism in man. *Br Med J*, v.2, n.5197, p.485-91, 1960.
- Klein, T.E., Altman, R.B., Eriksson, N., Gage, B.F., Kimmel, S.E., Lee, M.T., Limdi, N.A., Page, D., Roden, D.M., Wagner, M.J., Caldwell, M.D. e Johnson, J.A. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med*, v.360, n.8, p.753-64, 2009.
- Metzger, I.F., Souza-Costa, D.C. e Tanus-Santos, J.E. FARMACOGENÉTICA: PRINCÍPIOS, APLICAÇÕES E PERSPECTIVAS. *Revista de Medicina (FMUSP)*, v.39, p.515 - 521, 2006.
- Nebert, D.W., Zhang, G. e Vesell, E.S. From human genetics and genomics to pharmacogenetics and pharmacogenomics: past lessons, future directions. *Drug Metab Rev*, v.40, n.2, p.187-224, 2008.
- Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, J.M. e Flower, R.J. Rang & Dale Farmacologia. Rio de Janeiro: Elsevier. 2007. 848 p.
- Weinshilboum, R.M. e Sladek, S.L. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. *Am J Hum Genet*, v.32, n.5, p.651-62, 1980.
- Weinshilboum, R.M. e Wang, L.W. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: Development, science, and translation. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, v.7, p.223-245, 2006.

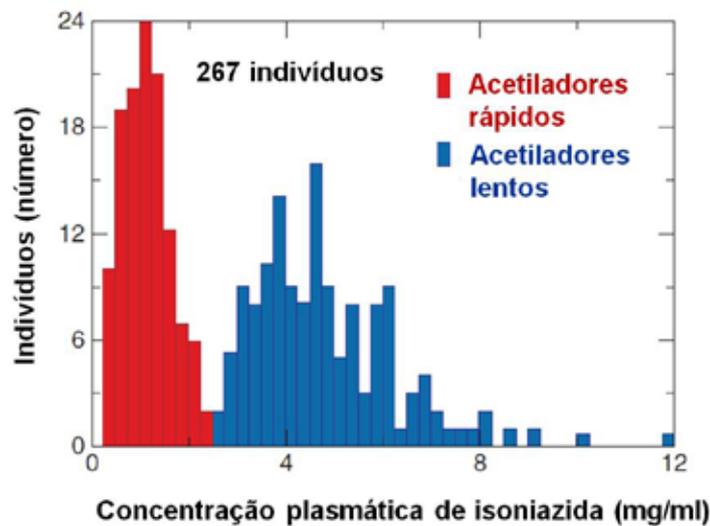


Figura 1. Variação genética da enzima *N*-acetiltransferase 2 (*NAT2*). Concentrações plasmáticas de isoniazida em 267 indivíduos 6h após a administração de uma dose oral idêntica. A distribuição bimodal da frequência em acetiladores rápidos e lentos resulta de polimorfismos posteriormente identificados no gene *NAT2*. Modificado de WEINSHILBOUM e WANG (2006).

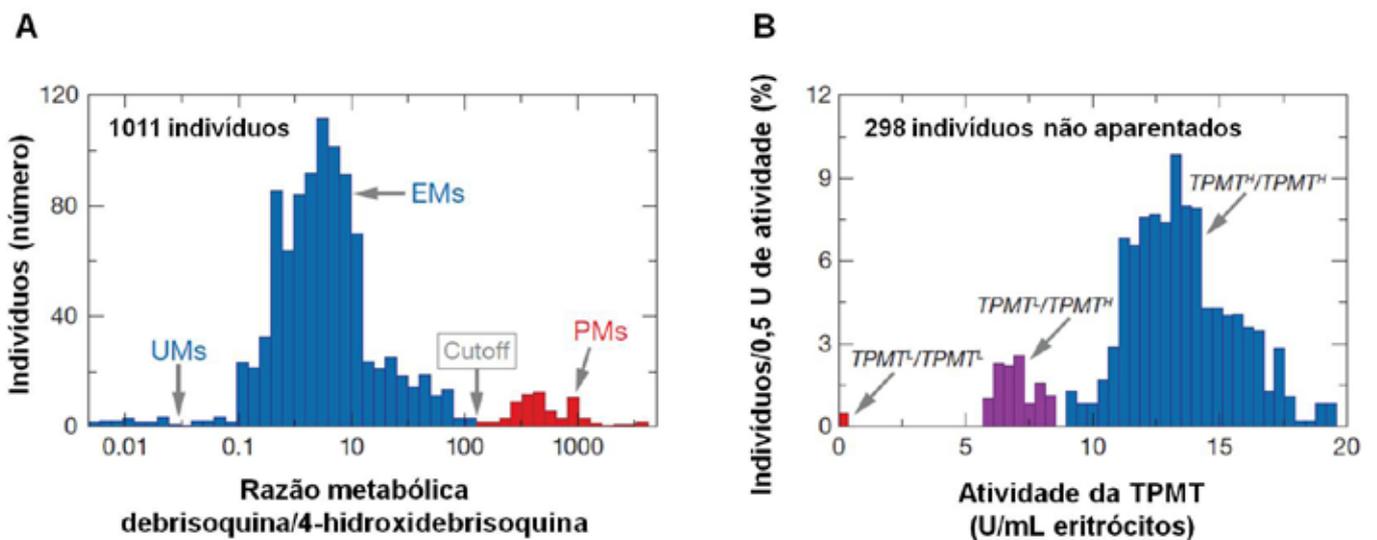


Figura 2. Farmacogenética da citocromo P450 2D6 (*CYP2D6*) e da tiopurina *S*-metiltransferase (*TPMT*). **(A)** Distribuição da frequência da razão de debrisoquina pelo seu metabolito 4-hidroxi-debrisoquina em 1011 suecos. “Cutoff” sinaliza a demarcação entre metabolizadores lentos (PMs) e intermediários (EMs). UMs, metabolizadores ultra-rápidos. **(B)** Distribuição da frequência do nível de atividade eritrocitária da *TPMT* em 298 doadores de sangue europeus selecionados aleatoriamente. *TPMT*^L e *TPMT*^H indicam baixa (Low) e alta (High) atividade e correspondem aos alelos *TPMT**3A e *TPMT**1, respectivamente, identificados posteriormente. Modificado de WEINSHILBOUM e WANG (2006).

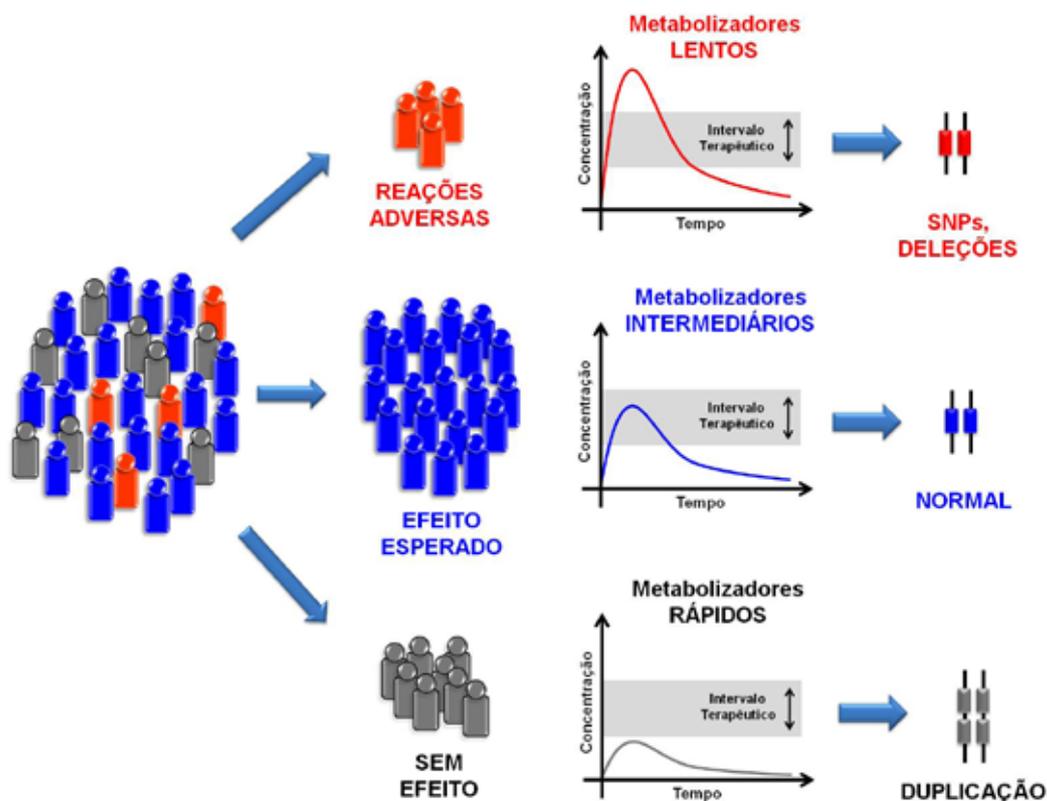


Figura 3. Esquema da relação entre os diferentes grupos de resposta à mesma dose de um fármaco, as possíveis alterações de perfil metabólico dos indivíduos destes grupos e polimorfismos em genes que codificam enzimas metabolizadoras. Os metabolizadores lentos, em geral, são indivíduos com diminuição ou ausência da enzima, o que pode decorrer de SNPs (Polimorfismos de Nucleotídeo Único) ou deleções no gene. Metabolizadores intermediários apresentam metabolismo comum à maioria da população, ou seja, as doses plasmáticas do metabólito da droga atingem, mas não ultrapassam o intervalo terapêutico. Metabolizadores rápidos podem decorrer do aumento na produção da enzima metabolizadora associado a duplicações do gene que codifica a mesma. Modificado de METZGER et al. (2006) e EICHELBAUM et al. (2006).