

FARMACOGENÔMICA

Alguns exemplos de possível relevância clínica



Rita de Cássia Elias Estrela

Assistente de Pesquisa - Divisão de Farmacologia INCA

Professora Substituta de Toxicologia Clínica – UFF

Doutoranda – Instituto de Bioquímica Médica/UFRJ

FARMACOGENÉTICA

“A Farmacogenética trata das respostas farmacológicas e de suas modificações por influências hereditárias”.

WERNER KALOW (University of Toronto) in:
Pharmacogenetics - Heredity and response to Drugs 1962

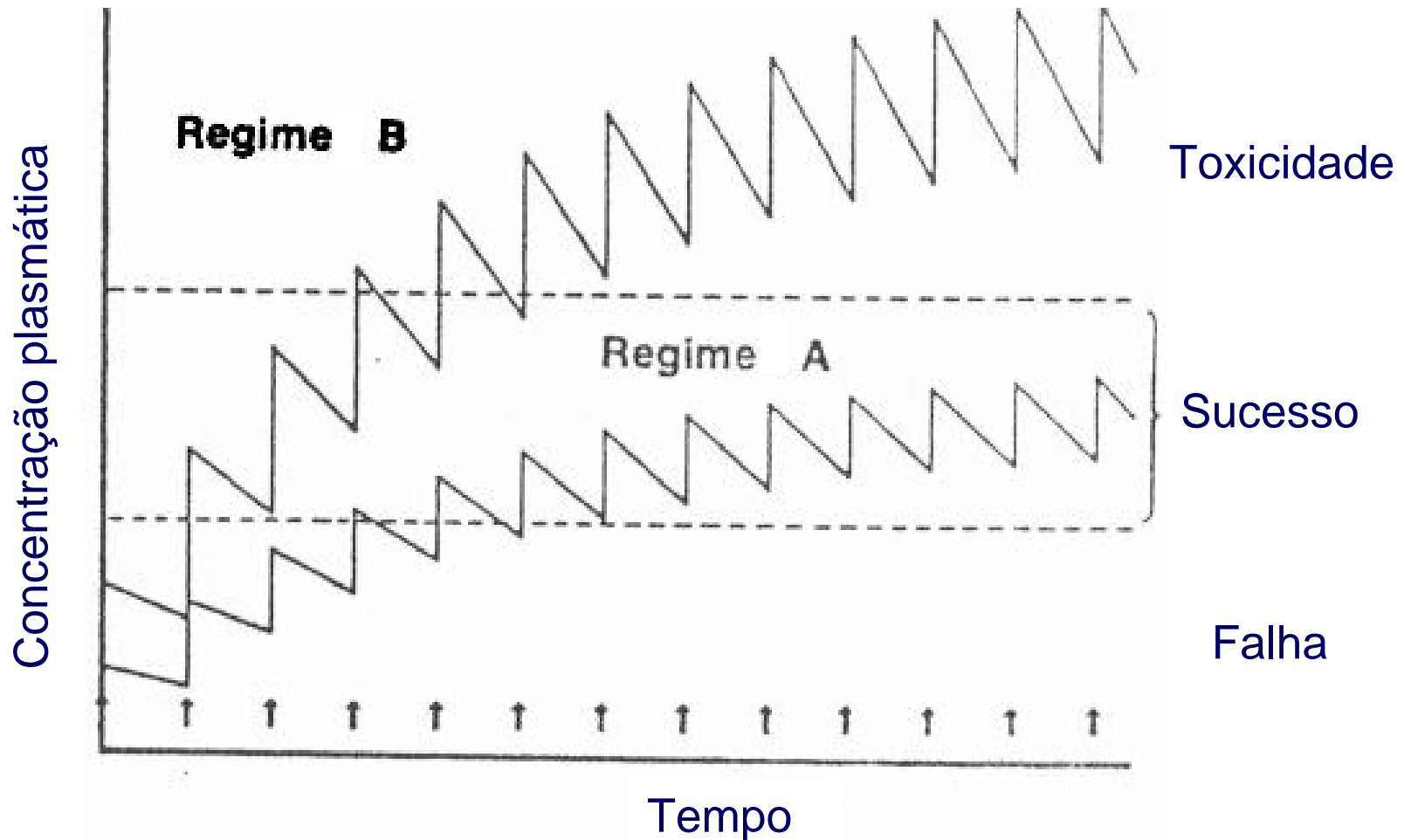
TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA

• Relação Risco X Benefício

*"O que distingue um fármaco
de um veneno é a dose"*

Galeno

REGIMES TERAPÊUTICOS



VARIABILIDADE TERAPÊUTICA



?



Dose

Absorção

Circulação
sistêmica

Distribuição

Depósito

Eliminação

Receptores

Excreção
Metabolização

$M + R \leftrightarrow MR$
Interação

(entre o
medicamento
e o receptor)

Efeito

FARMACOCINÉTICA

FARMACODINÂMICA

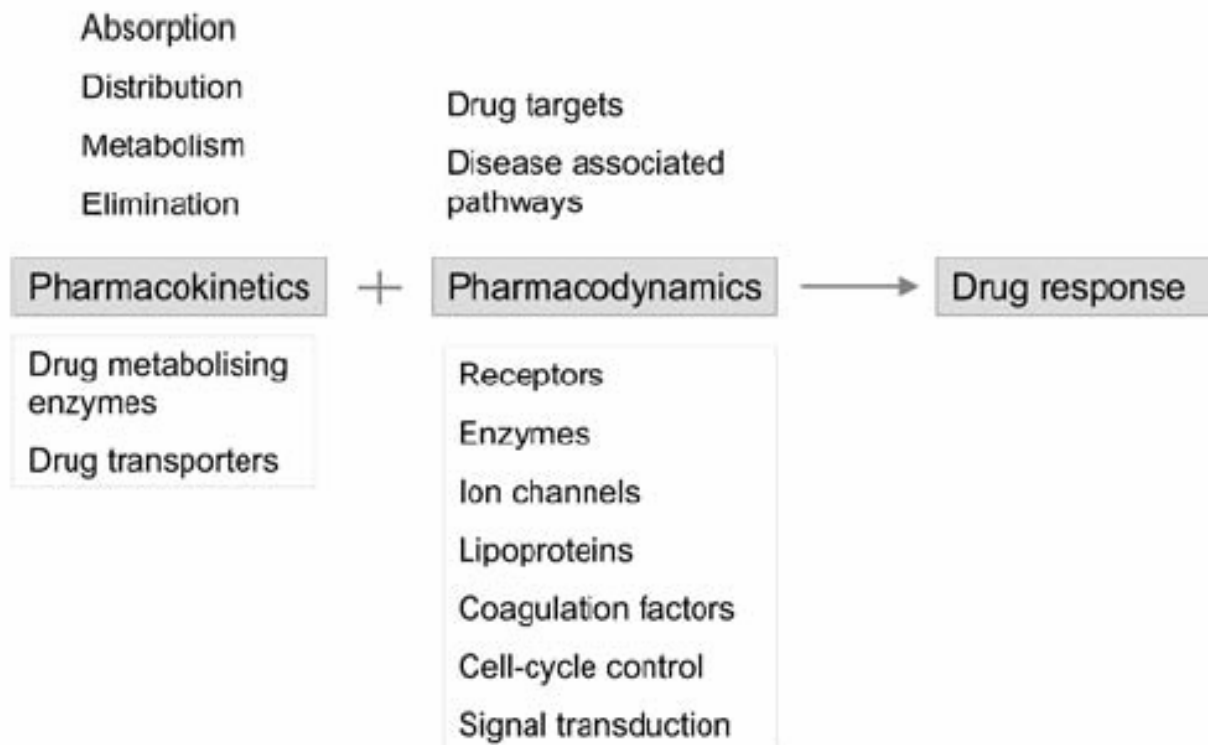


Fig. 2 Individual variability in drug response depends on pharmacokinetic and pharmacodynamic effects. Polymorphic drug-metabolizing enzymes and drug transporters affect pharmacokinetic processes, while polymorphic drug targets and polymorphisms in disease-related pathways affect the pharmacodynamic action of drugs. Individual drug response can often be understood as a combination of the two

Diferenças na Metabolização

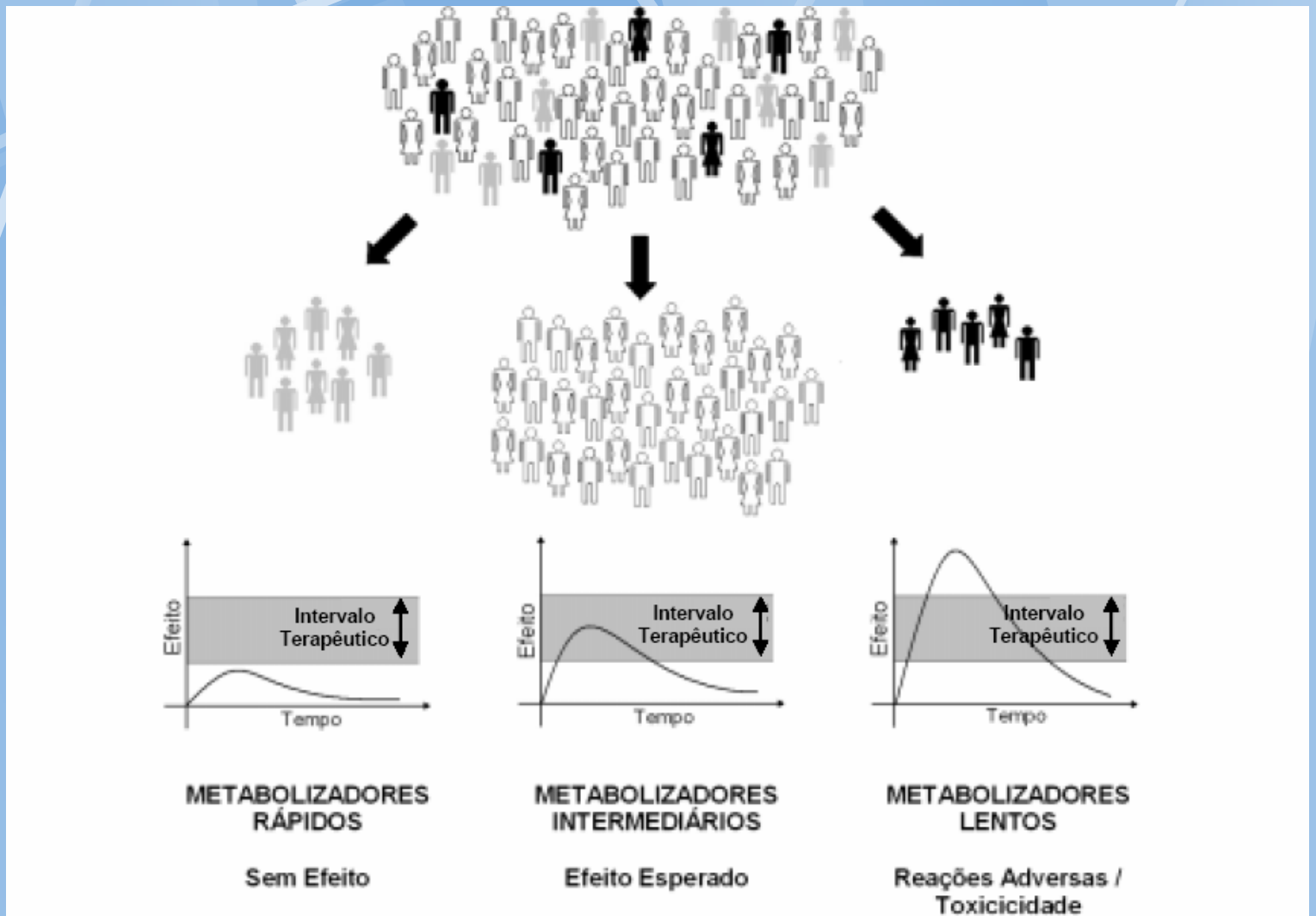


Figura 1 - Exemplo esquemático das possíveis alterações de perfil metabólico de indivíduos com diferentes características genéticas (polimorfismos) em enzimas metabolizadoras.

Fenótipo de Metabolização

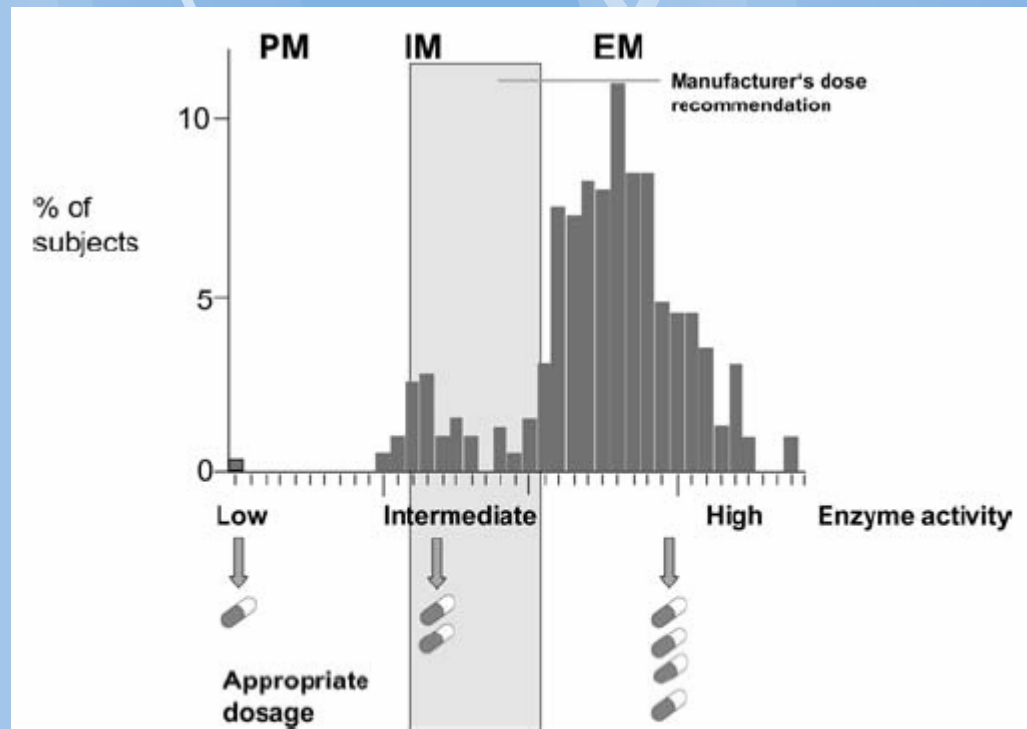


Fig. 5 Typical result of a phenotyping study and consequences for drug dosage. Three distinct patient groups with high (*EM*), intermediate (*IM*), and low (*PM*) enzyme activity are shown. The figure shows the appropriate dosage according to enzyme activity, and the standard dosage which is given in the package leaflet. The latter is appropriate only to a minority of patients

Promessa

- Os avanços conseguidos nos últimos 30 anos na biologia molecular, na genética molecular, e no desenvolvimento e refinamento de métodos e tecnologias associadas, tiveram um grande impacto no entendimento da ação biológica dos fármacos e xenobióticos.

Promessa

- A Farmacogenética, que evoluiu muito nas últimas cinco décadas, foi recentemente rebatizada como Farmacogenômica, e sua maior promessa é contribuir para a individualização da terapêutica, ou seja, a prescrição do medicamento certo e na dose adequada para cada indivíduo, com base no conhecimento dos fatores genéticos que regulam a farmacocinética e a farmacodinâmica dos medicamentos

Complexidade da Resposta Farmacológica

Respostas mono ou poligênicas

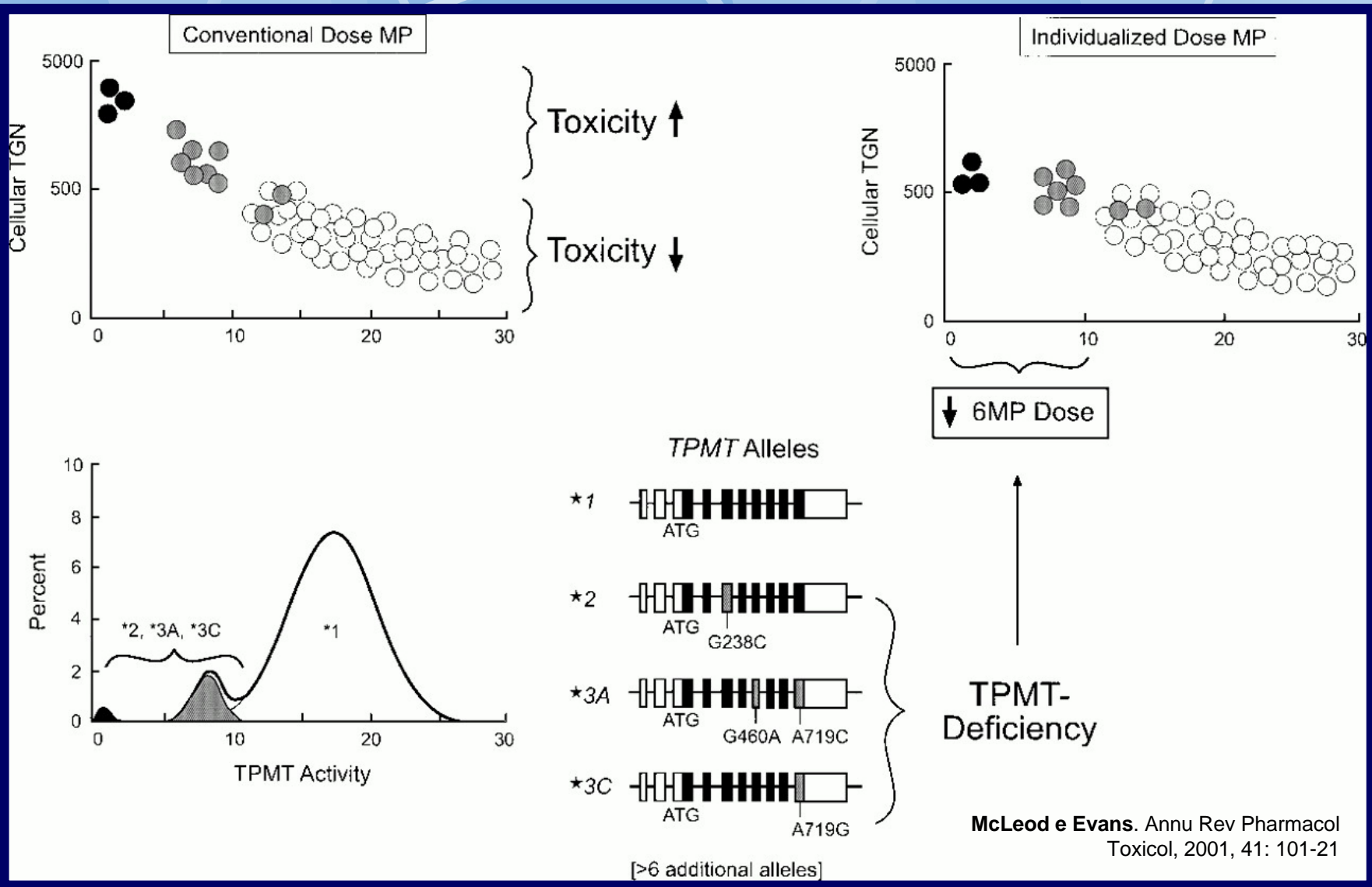
- Alguns dos objetos de pesquisa da Farmacogenômica, têm características predominantemente monogênicas ou Mendelianas, ou seja, os polimorfismos são de alta penetrância, e a relação genótipo-fenótipo é forte.
- A grande maioria dos efeitos observados na farmacogenômica são um somatório de diversos eventos.

Estudos de Relevância Clínica

Atividade da enzima TPMT e sensibilidade ao tratamento com tiopurinas

- Enzima importante no tratamento quimioterápico da leucemias, doenças reumáticas, transplante de órgãos...
- Catalisa a S-metilação (inativação) de fármacos da classe das tiopurinas (mercaptopurina, azatioprina e tioguanina)

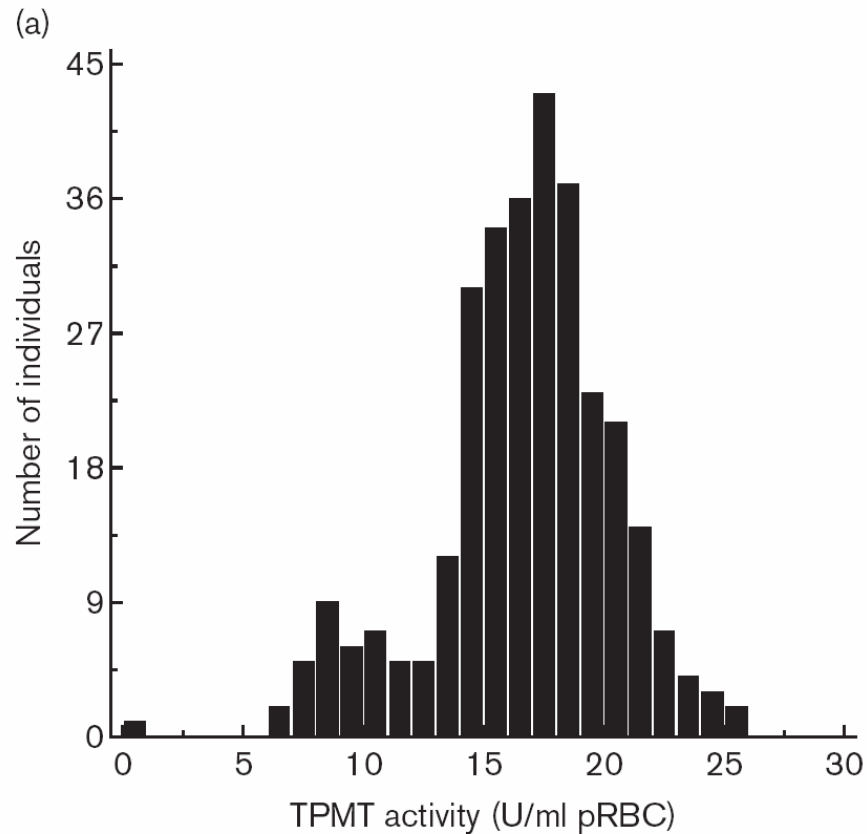
TPMT



McLeod e Evans. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2001, 41: 101-21

Estudo da TPMT na população Brasileira

Fig. 1



Reis e cols, 2003.

CYP2C9

- **A Cyp2C9 é a principal enzima metabolizadora dos anti-inflamatórios não esteroidais.**
- **O alelo CYP2C9 está relacionado com alterações na farmacocinética e farmacodinâmica do Celecoxib, Flubirprofeno, Ibuprofeno, Tenoxicam e Piroxicam.**

Polimorfismos na família CYP2C

Table 1. Allele frequencies of the *CYP2C8* and *CYP2C9* alleles in Africans, Asians and Caucasians^[21-23]

Allele	Protein variation	Allele frequency (%)		
		Africans	Asians	Caucasians
<i>CYP2C9*2</i>	Arg144Cys	4	0	11
<i>CYP2C9*3</i>	Ile359Leu	2	3	7
<i>CYP2C8*2</i>	Ile269Phe	18	0	<1
<i>CYP2C8*3</i>	Arg139Lys and Lys399Arg	2	0	14
<i>CYP2C8*4</i>	Ile264Met	Incomplete data	Incomplete data	7.5

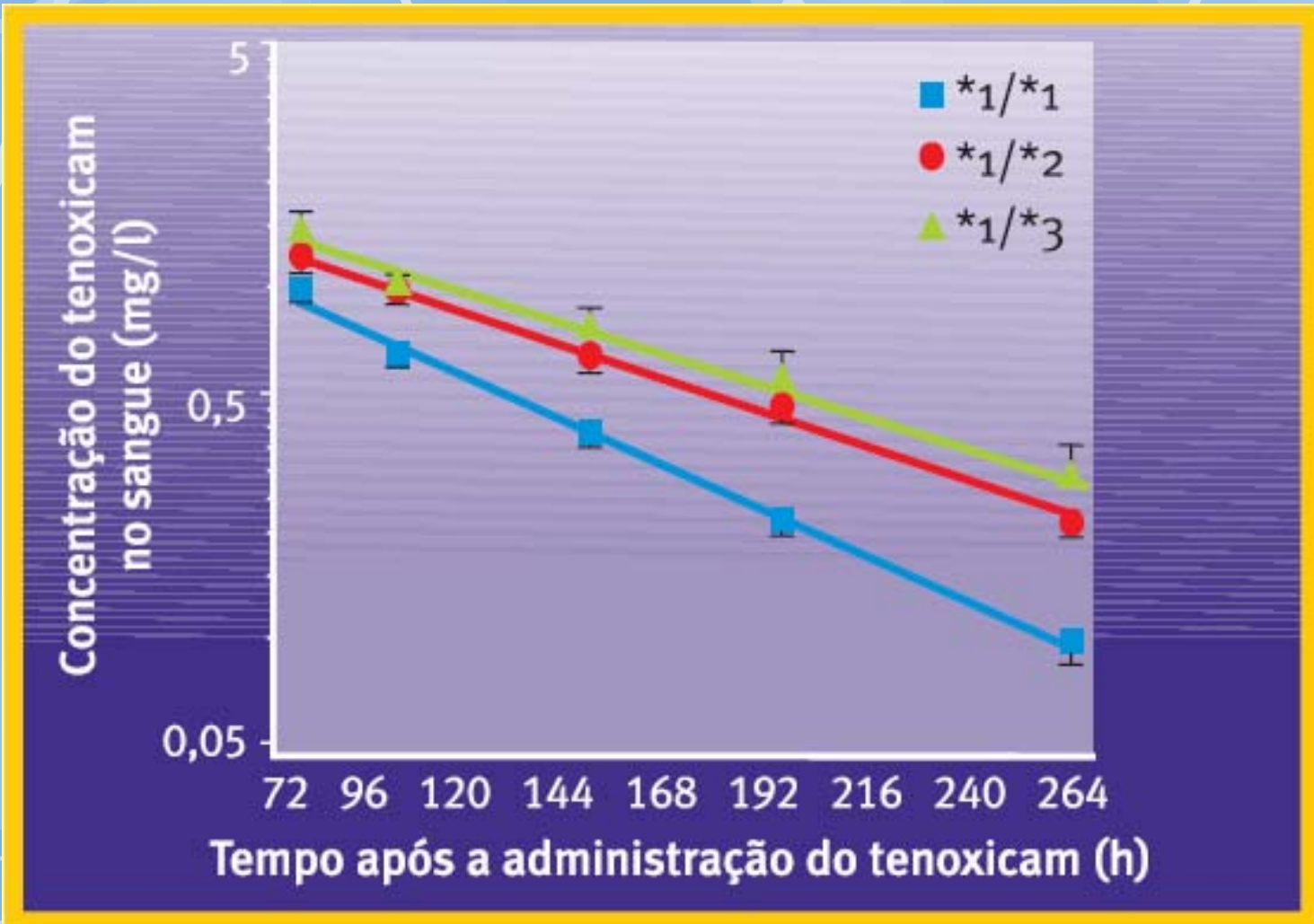
CYP = cytochrome P450.

- A troca Isoleucina359Leucina no gene da CYP2C9 está localizada próximo ao sítio catalítico da enzima, na região de reconhecimento de substrato;
- Indivíduos homozigotos variantes para o alelo CYP2C9*3 possuem 5-10x menos atividade da enzima;
- A troca Arginina144Cisteína parece interferir na ligação entre a CYP e a redutase, também reduzindo a capacidade de metabolização.

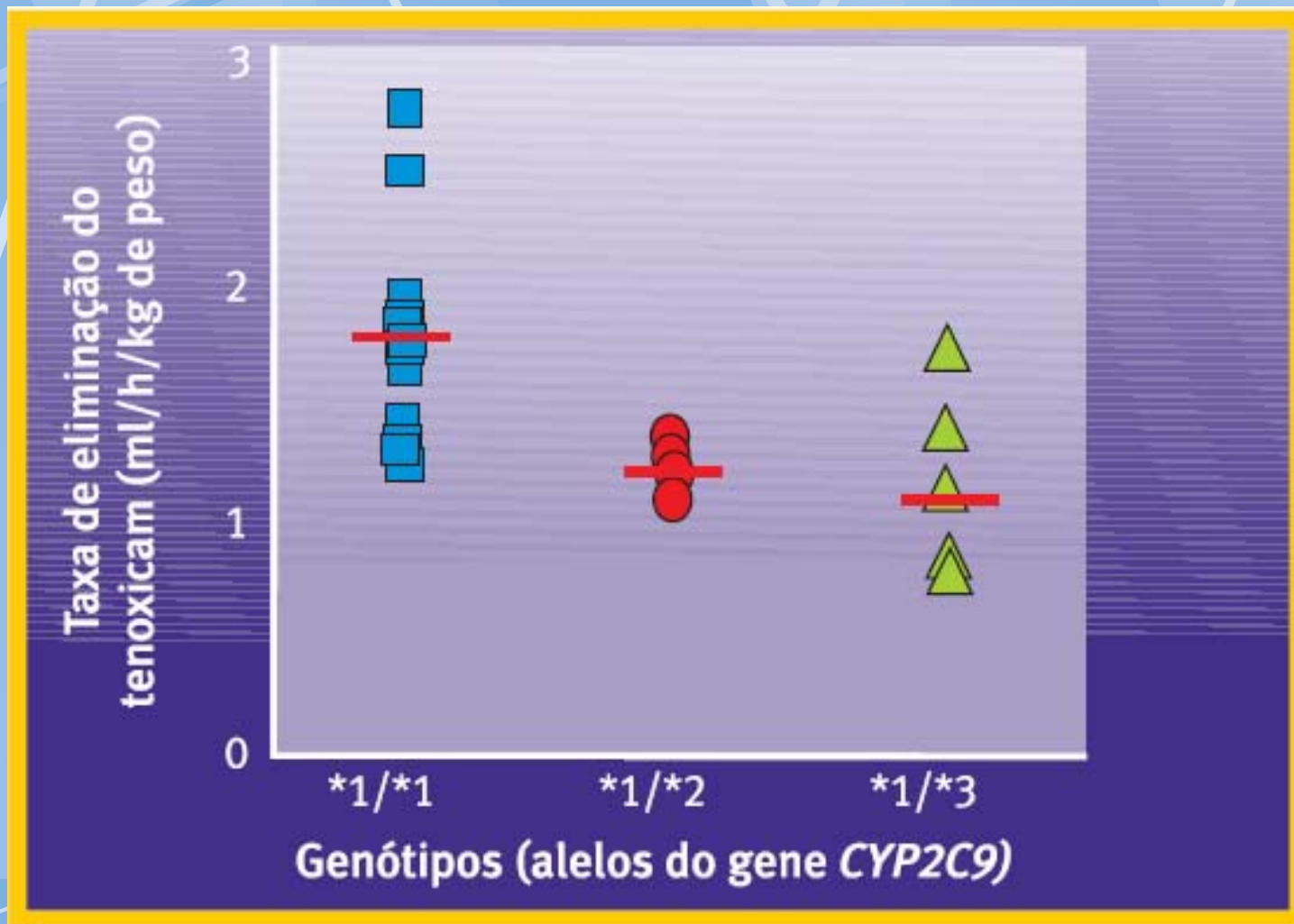
CYP2C9 genotypes and the pharmacokinetics of tenoxicam in Brazilians

Vianna-Jorge e cols

Clinical Pharmacology and Therapeutics 2004, 76: 18-26



CORRELAÇÃO ENTRE GENÓTIPO CYP2C9 E METABOLISMO DE TENOXICAM



Impact of *CYP2C9**3/*3 genotype on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of piroxicam

CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS
2006;80(5):549-60

Table I. *CYP2C9* genotypes and piroxicam pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters

Pharmacokinetic parameter	<i>CYP2C9</i> genotype		
	*1/*1 (n = 17) [mean ± SD (range)]	*1/*3 (n = 9) [mean ± SD (range)]	*3/*3 (n = 1)
C_{max} (µg/mL)	2.5 ± 0.7 (1.2-3.6)	2.4 ± 0.4 (1.9-3.2)	2.5
$AUC_{0-\infty}$ (µg · mL ⁻¹ · h)	154 ± 37 (101-237)	259 ± 95 (163-442)	817
$t_{1/2}$ (h)	48 ± 9 (38-65)	80 ± 24 (51-138)	420
CL/F_{cor} (mL · h ⁻¹ · kg ⁻¹)	2.0 ± 0.5 (1.1-2.9)	1.3 ± 0.4 (0.7-1.9)	0.3

Relevância dos polimorfismos do gene *ABCB1* no tratamento com ARVs

- A Pgp é um fator determinante na manutenção dos níveis de inibidores de protease, assim como outros fármacos, em tecidos que a superexpressão.
- A presença de polimorfismos no gene *ABCB1/MDR1* que codifica Pgp pode modificar a função e/ou expressão desta proteína e isso se refletir em diferenças entre os indivíduos na capacidade de reter fármacos em alguns tecidos.

Glicoproteína P

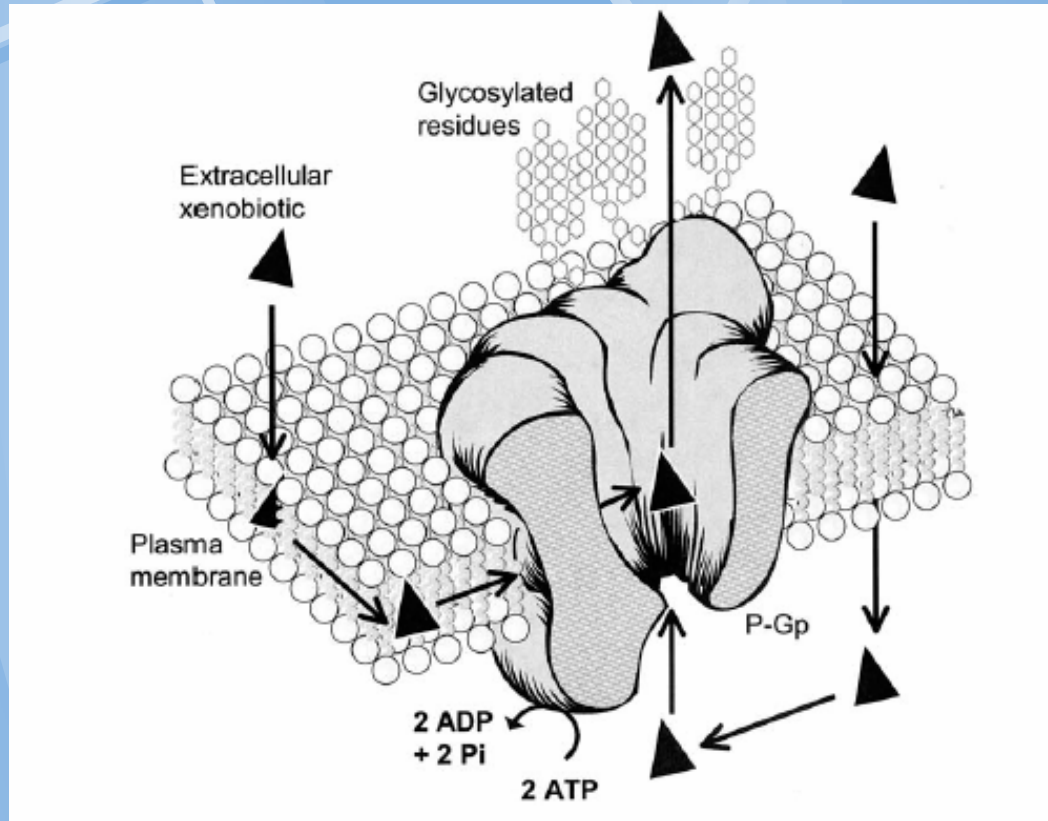
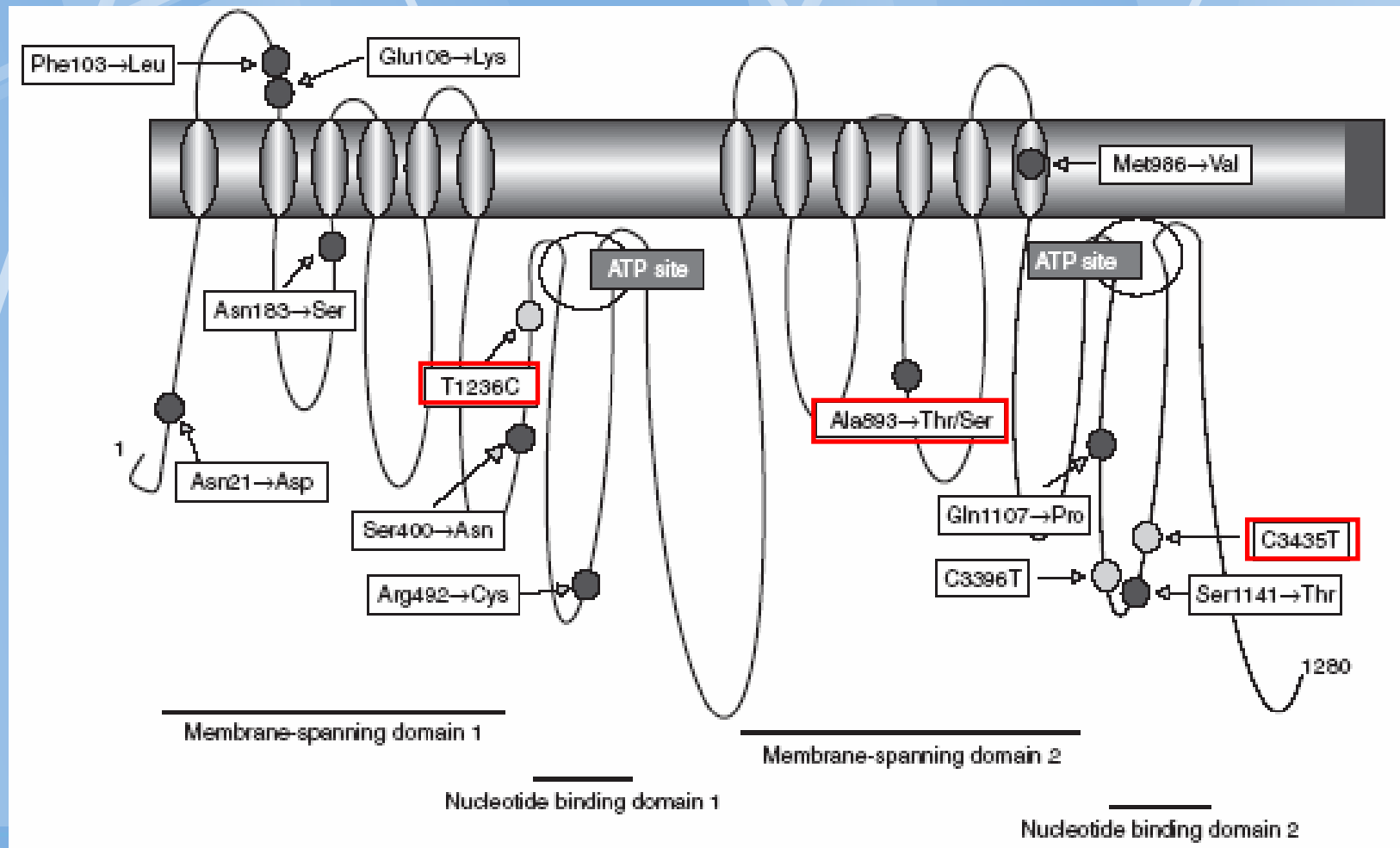


Figura 4- P-glycoprotein (P-gp) function. This model shows that P-gp-mediated efflux transport of drug substrates can occur at the level of the plasma membrane or from the intracellular compartment. ATP, Adenosine triphosphate; ADP, adenosine diphosphate; Pi, inorganic phosphate. *Marzolini et al, 2003.*

Polimorfismos no gene ABCB1



Relação entre o efluxo de rodamina 123 em células T CD4+ e o genótipo de pacientes HIV

EFLUXO DE ROD123 EM CÉLULAS T CD4+ X GENÓTIPO

