

Psicofarmacogenética: uma nova abordagem terapêutica

Homero Pinto Vallada Filho¹

Resumo

A psicofarmacogenética é uma nova área de investigação derivada da psicofarmacologia e da genética. Esta disciplina procura identificar genes de suscetibilidade associados a diferentes padrões de resposta terapêutica e/ou ao variado grau de efeitos colaterais dos psicofármacos. O presente artigo discorrerá, após um breve histórico, sobre alguns exemplos de variantes genéticas relacionadas com a resposta terapêutica de antipsicóticos e antidepressivos.

Descritores

Psicofarmacogenética; resposta terapêutica; genes de suscetibilidade

Abstract

Psychopharmacogenetics is a new area of investigation originating from the application of genetics to psychopharmacology. This discipline attempts to identify susceptibility genes which are responsible either for the drug response of a treatment or for the side effects of different psychopharmacological drugs. The present article will discuss, after a brief historical background, some examples of gene variants which are associated with the therapeutic response of antipsychotic and antidepressive drugs.

Keywords:

Psychopharmacogenetics, drug responders, susceptibility genes.

Farmacogenética

Com o rápido crescimento da química orgânica a partir da segunda metade do século XIX, e com a observação de que muitas drogas eram excretadas pelos indivíduos em formas que diferiam das originalmente ingeridas, passou-se então ao estudo da farmacodinâmica e da farmacocinética dessas drogas. No começo desse século, Archibald Garrod dizia que a habilidade do indivíduo de transformar determinadas substâncias em conjugados não tóxicos, como os glucoronatos, possibilita que sejam excretados sem causar prejuízo ao indivíduo.¹ Em 1963, Williams² observa que humanos e animais são capazes de “biotransformar” um grande número de compostos químicos exógenos através de um número surpreendentemente pequeno de cadeias metabólicas. As enzimas que participam dessas reações são situadas no retículo endoplasmático do fígado e outros órgãos, e são comumente referidas como *enzimas microsomais* ou *enzimas metabolizadoras de drogas*.

Garrod³ também afirmava que o material genético parece contribuir de forma importante para uma variabilidade nas transformações químicas de diferentes compostos entre os indivíduos. Na década de 50, começam a aparecer as primeiras comprovações em humanos da relação entre resposta a algumas drogas (succinilcolina, primaquina e isoniazida) e constituição genética. A confluência da farmacologia, bioquímica e genética, apresentadas no artigo clássico de Arno Motulsky em 1957,⁴

dá início à farmacogenética como uma ciência experimental centrada na diferença entre os indivíduos com relação a resposta às drogas devido exclusivamente a variação genética entre eles. Pouco mais tarde, Friedrich Vogel⁵ cunha o termo farmacogenética como uma disciplina responsável pelo estudo das diferenças hereditárias no metabolismo e atividade de agentes exógenos (fármacos ou toxinas ambientais).

Psicofarmacogenética

A introdução da clorpromazina em 1952 por Jean Delay e Pierre Deniker para o tratamento de transtornos psicóticos tem sido considerada como o nascimento da moderna psicofarmacologia. A partir de então, um grande número de psicofármacos tem sido desenvolvido e utilizado no tratamento de vários transtornos psiquiátricos.

Desde o início da psicofarmacologia tem-se observado uma variabilidade de ação dessas drogas entre os indivíduos tanto com relação a eficácia terapêutica como com relação a intensidade dos efeitos colaterais. Na prática, psiquiatras têm se baseado na experiência clínica para prever o resultado terapêutico de uma determinada droga.

Baseados também em observações esparsas de estudos em familiares ou em gêmeos, tem-se proposto a participação de fatores genéticos como responsáveis nas diferenças entre os indivíduos (e entre as raças)⁶ na resposta terapêutica de um mesmo psicofármaco.⁷

1. Professor associado do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Com o acúmulo dessas experiências clínicas, desenvolve-se a psicofarmacogenética como uma ciência experimental para poder compreender e determinar quais são as variáveis genéticas que interferem com a resposta aos psicofármacos. Antes do advento do instrumental molecular, pesquisadores em psicofarmacogenética ficavam restritos apenas às investigações que examinavam a farmacocinética e a farmacodinâmica de drogas psicoativas. Com a possibilidade de trabalhar ao nível do DNA, é possível identificar variantes estruturais (polimorfismos) de genes que codificam enzimas metabolizadoras de drogas ou outros genes que codificam sítios de ação dessas mesmas drogas (isto é, os receptores).

Infelizmente, a nosologia psiquiátrica não tem se desenvolvido na mesma velocidade que a biologia molecular, e os fatores etiológicos para uma grande parte dos transtornos psiquiátricos continuam desconhecidos. Além disso, muitos desses transtornos psiquiátricos são provavelmente heterogêneos em sua etiologia. Isto parece refletir na abordagem de estudos moleculares de resposta terapêutica, em que se investiga apenas alguns subtipos de receptores (na realidade muitos psicofármacos atuam em múltiplos sistemas de neurotransmissão). Apesar dessas limitações, o número de publicações relacionadas à psicofarmacogenética tem crescido enormemente nos últimos anos.

A seguir será apresentado de forma sumária variantes de genes associadas à resposta terapêutica de psicofármacos. Para o leitor interessado em se aprofundar no tema, é apresentada ao final deste artigo uma pequena lista de citações como leitura recomendada.

Enzimas metabolizadoras de drogas

As enzimas metabolizadoras de drogas (EMD) mais estudadas são aquelas pertencentes ao grupo do citocromo P450. Essas enzimas têm sido identificadas em um grande número de espécies (plantas, bactérias e insetos). Nos mamíferos existem mais de 10 famílias (identificadas pelas iniciais "CYP"). Nos seres humanos, esse grupo de enzimas pode ser dividido de acordo com sua ação: na síntese de esteróides e ácidos biliares, ou na metabolização de xenobióticos. O mais estudado é a família CYP2, mais especificamente o CYP2D6 (a família CYP2 é constituída de 8 subfamílias e 57 variantes).⁸

O CYP2D6, também conhecida como debrisoquina 4-hidroxilase (droga anti-hipertensiva utilizada na década de 70, na qual se observou variação de resposta entre os indivíduos), tem-se procurado associar a resposta terapêutica de psicofármacos às suas variantes genéticas. Sabe-se hoje que o CYP2D6 metaboliza mais de 50 drogas entre elas antidepressivos (ex. imipramina, amitriptilina, paroxetina, venlafaxina), antipsicóticos (tioridazina, clorpromazina, risperidona) e antiarrítmicos (flecainida). Além disso, essa enzima apresenta três variantes genéticas responsáveis por diferentes atividades, conhecidos como: metabolizadores normais (correspondendo entre 90 e 95% das pessoas), metabolizadores lentos (de 5 a 10% da população) e metabolizadores ultra-rápidos (1-2%).⁹⁻¹¹

Essa comprovação vem de encontro com as observações clínicas de alguns pacientes, que apresentaram efeitos colaterais intensos com a introdução de antidepressivos tricíclicos em doses relativamente baixas, ou com as de outros pacientes, que

apresentaram grande tolerância a doses altas desses mesmos psicofármacos. Mais recentemente, o gene que codifica o CYP2D6 parece estar associado ao risco de desenvolver efeitos extrapiramidais.¹²

Receptores farmacológicos

Os dois principais sistemas de aminas cerebrais estudados e correlacionados à resposta terapêutica em psiquiatria têm sido as vias dopaminérgicas e serotoninérgicas. O sistema dopaminérgico, constituída pelas vias mesocortical, mesolímbica, nigro-estriatal e túbero-infundibular, apresenta pelo menos cinco subtipos de receptores dopaminérgicos (conhecidos como D1 a D5 ou DRD1 a DRD5).¹³ A concentração desses subtipos varia de acordo com as diferentes vias. A classificação desses receptores se deu inicialmente à diferente ação de compostos sintéticos, à ação de segundo mensageiro e, mais recentemente, à identificação cromossômica e clonagem dos genes que codificam esses subtipos.

As variantes para os receptores dopaminérgicos têm sido investigadas em pacientes que responderam ou não aos antipsicóticos. Até o momento, esses estudos são negativos ou não-conclusivos. Mais recentemente, resultados preliminares sugerem a participação de uma variante do gene que codifica o transportador da dopamina¹⁴ e outro para o receptor D3¹⁵ na predisposição para desenvolver discinesia tardia.

O sistema serotoninérgico se encontra principalmente nos núcleos da rafe, com projeções difusas por todo o córtex. Nos últimos anos tem havido uma enorme quantidade de novas informações sobre a identificação e função dos receptores serotoninérgicos. Até o momento, já foram identificadas sete classes de receptores serotoninérgicos (5HT-1 a 5HT-7), perfazendo um total de 15 subtipos (por exemplo 5HT-2A e 5HT-2C). Os critérios usados para subdividi-los baseiam-se em técnicas de biologia e genética molecular, neurofarmacologia e neurofisiologia.

O receptor serotoninérgico subtipo 2A (5HT-2A) tem sido o mais estudado com relação a associação entre psicofármacos e resposta terapêutica. O estudo entre a clozapina e a melhora ou não de sintomas psicóticos é o mais relatado na literatura. Em 1998, Arranz e colaboradores¹⁶ publicaram uma meta-análise desses estudos, concluindo haver uma associação entre pacientes que não responderam à clozapina e os alelos C102 (do polimorfismo 102-T/C, *odds ratio* = 1.57) e o Tyr452 (do polimorfismo His452Tyr, *odds ratio* = 1.69) do gene que codifica o 5HT-2A. Apesar do pequeno efeito dessas variantes sobre a resposta terapêutica da clozapina, esses resultados reforçam a hipótese de que a variação genética de receptores cerebrais influencia a resposta clínica dos antipsicóticos.

Enzimas metabolizadora de neurotransmissores

Catecol-O-metiltransferase

A catecol-O-metiltransferase (COMT) catalisa a transferência do grupo metil em catecolaminas como a dopamina e a noradrenalina durante o processo de metabolização desses neurotransmissores, originando os respectivos metabólitos. Há duas formas dessa enzima: uma forma solúvel encontrada em vários tecidos e uma outra forma ligada a membrana plasmática.

A forma solúvel apresenta atividades enzimáticas diferentes devido a substituição de um nucleotídeo (substituição de uma citosina por uma adenina) na posição 108 do gene que codifica COMT. Essa substituição nucleotídica acarreta em uma mudança de aminoácido, de uma valina (alta atividade enzimática) por uma metionina (baixa atividade), na estrutura protéica dessa enzima.¹⁷

Até o momento não há nenhum estudo correlacionando as variantes genéticas da COMT à resposta terapêutica de psicofármacos em transtornos psiquiátricos. Recentemente, o sucesso do tolcapone (inibidor da COMT utilizado em pacientes com Doença de Parkinson) no tratamento da depressão¹⁸ nos leva a supor que uma variação da resposta terapêutica possa estar relacionada com o perfil genotípico da COMT para cada indivíduo.

Monoaminoxidase

A monoaminoxidase (MAO) é uma enzima que degrada uma série de aminas biogênicas, entre elas a serotonina, a adrenalina, a noradrenalina e a dopamina. Os subtipos A e B podem ser distinguidos de acordo com suas propriedades bioquímicas e farmacológicas. Mais recentemente, os genes que codificam esses subtipos foram clonados (as seqüências de aminoácidos de suas estruturas protéicas apresentam 70% de homologia).¹⁹ Polimorfismos nesses dois genes também já foram identificados e investigados quanto a susceptibilidade para o transtorno do humor.^{19,20} Entretanto, não há nenhum estudo na literatura associando as variantes desses genes à resposta terapêutica com psicofármacos. No momento, um projeto de pesquisa envolvendo variantes da MAO-A e pacientes deprimidos que responderam à tranilcipromina (inibidor inespecífico e irreversível

da MAO) está sendo investigado pelo nosso grupo (Instituto e Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo). Os resultados desse estudo serão apresentados em um futuro próximo.

Conclusão

A psicofarmacogenética é uma área de investigação bastante recente e promete contribuir de forma importante no tratamento farmacológico dos transtornos psiquiátricos, através da identificação precisa de subgrupos de pacientes que melhor responderão a um determinado psicofármaco ou aqueles que poderão ter reações adversas intensas a essa mesma droga.

Agradecimentos

HPVF tem o apoio da Fapesp (# 96/10611-0 e 97/02850-7)

Leitura recomendada

Adam GIR, Sanders R, Jonsson J. The development of pharmacogenomic models to predict drug response. *Pharmainformatics* 1999;2:30-33.

Catalano M. Psychiatric Genetics 99. The Challenges of Psychopharmacogenetics. *American Journal of Human Genetics* 1999; 65:606-10.

Nebert DW. Polymorphisms in drug-metabolizing enzymes: What is their clinical relevance and why do they exist? *American Journal of Human Genetics* 1997; 60:265-71.

Tu J. Theory and practice of psychopharmacogenetics. *American Journal of Medical genetics (Neuropsychiatric Genetics)*. 1999; 54:391-7.

Referências bibliográficas

- Weber WW. *Pharmacogenetics*. Oxford University Press 1997.
- Williams RT. Detoxication mechanisms. In: *Metabolic Factors Controlling Drug Action* (Uvnas B editor). *Proceedings First International Pharmacological Meeting*. New York: Macmillan 1963;1-12.
- Garrot AE. Medicine form the chemical standpoint. *Lancet* ii 1914:281-9.
- Motulsky A. Drug reactions, enzymes and biochemical genetics. *J Am Medical Association* 1957;165:835-7.
- Vogel F. *Moderne Problem der Humangenetik*. *Ergib Inn Kinderheild* 1959;12:52-125.
- Frackiewicz EJ, Sramek JJ, Herrera JM, Kurtz NM, Cutler NR. Ethnicity and antipsychotic response. *Annals of Pharmacotherapy* 1997;31:1360-9.
- Franchini L, Serretti A, Gasperini M, Smeraldi E. Familial concordance of fluvoxamine response as a tool for differentiating mood disorder pedigrees. *J Psychiatr Res*1998;32:255-9.
- Gonzalez FJ, Idle JR. Pharmacogenetic phenotyping and genotyping: present status and future potential. *Clin Pharmacokinet* 1994;26:59-70.
- Bertilsson L. Geographical/interracial differences in polymorphic drug oxidation. Current state of knowledge of cytochromes p450 (CYP) 2D6 and 2C19. *Clin Pharmacokinet* 1995;29:192-209.
- Saxena R, Shaw GL, Relling MV, Frame JN, Moir DT, Evans WE et al. Identification of a new variant CYP2D6 allele with a single base deletion in exon 3 and its association with the poor metabolizer phenotype. *Hum Mol Genet* 1994;3:923-6.
- Sachse C, Brockmöller J, Buer S, Roots I. Cytochrome P450 2D6 variants in a caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences. *Am J Hum Genet* 1997;60:284-95.
- Kapitany T, Mezaros K, Lenzinger E, Schindler SD, Arnas C, Fuchs K et al. Genetic polymorphisms for drug metabolism (CYP2D6) and tardive dyskinesia in schizophrenia.
- Shaikh S. *Molecular genetic studies of dopamine receptors genes in schizophrenia [dissertation]*. Londres: Instituto de Psiquiatria da Universidade de Londres; 1995.
- Segman RH, Neeman T, Heresco-Lrvy U, Finkel B, Karagacev L, Schalfman M et al. Genetic factors in tardive dyskinesia: possible role of the dopamine transporter. *Am J Medical Genetics* 1998;81:477.
- Segman R, Neeman T, Heresco-Levy U, Finkel B, Karagichev L, Schalfman M et al. Genotypic association between the dopamine D3 receptor and tardive dyskinesia in chronic schizophrenia. *Mol Psychiatry* 1999;4:247-53.
- Arranz MJ, Munro J, Sham P, Kirov G, Murray RM, Collier DA et al. Meta-analysis of studies on genetic variation in 5-HT2A receptors and clozapine response. *Schizophrenia Research* 1998;32:93-9.

17. Palmatier MA, Kang AM, Kidd KK. Global variation in the frequencies of functionally different catechol-O-methyltransferase alleles. *Biol Psychiatry* 1999;46:557-67.
18. Fava M, Rosenbaum JF, Kolsky AR, Alpert JE, Nierenberg AA, Spillmann M et al. Open study of the catechol-O-methyltransferase inhibitor tolcapone in major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:329-35.
19. Lionel LL. Association and linkage studies of bipolar affective disorder – a candidate gene strategy [dissertation]. Londres: Instituto de Psiquiatria da Universidade de Londres; 1995.
20. Turecki G, Grof P, Cavazzoni P, Duffy A, Grof E, Ahrens B et al. MAOA: association and linkage studies with lithium responsive bipolar disorder. *Psychiatric Genetics* 1999;9:13-6.

Correspondência: Homero Vallada Filho

Departamento de Psiquiatria da FMUSP - Laboratório de Neurociências

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos s/n – São Paulo, SP 05403-010 Email: hvallada@usp.br