

Princípios e Aplicações de Farmacogenética

Principles and Applications of Pharmacogenetics

Linhares JJ¹, Noronha EC², da Silva IDC³.

Trabalho realizado pela Disciplina de Ginecologia e Obstetrícia do Curso de Medicina – Universidade Federal do Ceará (Campus de Sobral) e Laboratório de Ginecologia Molecular da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP – EPM).

Resumo

A farmacogenética é uma nova área da Farmacologia Clínica que estuda como as diferenças genéticas entre indivíduos podem afetar as respostas às drogas. Esta revisão objetiva introduzir alguns princípios, aplicações clínicas e perspectivas da farmacogenética, enfatizando alguns importantes achados clínicos e aplicações que podem contribuir para a melhoria da terapêutica oncológica

Unitermos

Farmacogenética, câncer, quimioterapia.

Abstract

Pharmacogenetics is a new branch within the field of Clinical Pharmacology with a main focus on how individual genetic differences may affect drug responses. This review will focus on the basic principles, clinical implications and new perspectives for this new discipline. Clinically relevant new findings will be used as examples of important contributions resulting from translational research, with a potential to lead to improved therapeutic practices.

Key Words

Pharmacogenetics, cancer e chemotherapy.

INTRODUÇÃO

A farmacogenética consiste no estudo das variações na seqüência de DNA entre indivíduos, relacionadas com a resposta a fármacos, eficácia e segurança dos mesmos (Hughes, 1999)¹. Por sua vez, a farmacogenômica surgiu, em 1995, da união da farmacogenética com a genômica e a biotecnologia (Nebert e Vesell, 2004)². A farmacogenômica é definida como o estudo da expressão de genes individuais relevantes na susceptibilidade a doenças, bem como na resposta a fármacos em nível celular, tecidual, individual ou populacional (Pirazzoli e Recchia, 2004)³, procurando também uma relação entre o metabolismo de drogas e os estudos moleculares de DNA ou RNA (Azevêdo, 2004)⁴. A farmacogenômica utiliza as técnicas genômicas como o seqüenciamento de DNA, mapeamento genético e bioinformática para facilitar pesquisas na identificação das bases genéticas da variação inter-individual e inter-

racial na eficácia, metabolismo e transporte de fármacos (Mancinelli *et al.*, 2000)⁵.

Assim, enquanto a farmacogenética investiga um limitado número de genes, a farmacogenômica é baseada na informação da atividade funcional e na diferente expressão, também de um número limitado de genes em áreas relacionadas com a etiologia da doença. Ambas as disciplinas têm a mesma proposta, entender as razões que levam às diferentes respostas humanas aos xenobióticos (Arranz e Kerwin, 2003)⁶.

NOÇÕES DE ONCOGÊNESE

Dentre as diversas especialidades médicas, a oncologia está entre as que lidam com as maiores dificuldades no manejo da terapêutica farmacológica. A quimioterapia clássica tem como mecanismo fundamental a inibição não-seletiva da proliferação celular (REIS, 2006)⁷.

A maior parte dos alvos moleculares sobre os quais os quimioterápicos atuam estão também presentes em células não-tumorais, de forma que esses agentes apresentam baixa ou nenhuma seletividade. De fato, os mecanismos que conferem a seletividade, ainda que mínima, apresentada por alguns quimioterápicos não estão bem esclarecidos (REIS, 2006)⁷.

¹José Juvenal Linhares - Professor Assistente de Ginecologia e Obstetrícia do Curso de Medicina – Universidade Federal do Ceará (Campus de Sobral). Diretor do Serviço de Ginecologia de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Ensino Santa Casa de Misericórdia de Sobral.

²Emmanuelle Coelho Noronha - Coordenadora do Curso de Farmácia da Faculdade INTA – Sobral Ceará.

³Ismael Dale Cotrim Guerreiro da Silva - Coordenador da Pós-graduação em Ginecologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP – EPM) e Responsável pelo Laboratório de Ginecologia Molecular da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP – EPM).

Correspondência: José J. Linhares, Av. Humberto Lopes, 200 Bairro: Junco Sobral- Ceará - CEP: 62022-032

A revolução ocorrida na pesquisa oncológica mostrou que câncer é, essencialmente, uma doença genética. Mutações em supressores tumorais e ativação de oncogenes, instabilidade cromossômica e alterações na regulação epigenética da expressão gênica representam, em última análise, os mecanismos responsáveis pela carcinogênese (REIS, 2006)⁷.

Ao longo dos últimos anos, diversos genes envolvidos no surgimento do câncer foram identificados e funcionalmente caracterizados. De modo geral, mutações em oncogenes ou nos genes que regulam sua expressão determinam ativação de suas funções, as quais passam a ocorrer independentemente da existência de estímulos. Supressores tumorais são, reciprocamente, desativados por mutações. Os genes de controle do ciclo celular e as enzimas de reparo do DNA durante a transcrição atuam normalmente de forma a reduzir a ocorrência de alterações genéticas e, portanto, as mutações desses genes determinam perda de controle proliferativo. Em células nas quais genes de estabilidade estão desativados, mutações em outros genes são observadas com maior frequência. Embora grande parte dos tumores seja afetada por mutações em genes de estabilidade, é necessário que ocorram mutações em oncogenes e supressores tumorais afim de que câncer se desenvolva (REIS, 2006)⁷.

Mutações em genes envolvidos no desenvolvimento de câncer podem ocorrer tanto em linhagens germinativas como em células somáticas. Quando estão presentes em linhagens germinativas, ocorre a predisposição hereditária ao câncer. Quando surgem em células somáticas, determinam os casos de tumores esporádicos (REIS, 2006)⁷.

POLIMORFISMOS GENÉTICOS E QUIMIOTERAPIA

Dentro do conceito de gene molecular que domina os fundamentos da genética atual, os polimorfismos de nucleotídeo único genéticos (PNUs ou SNPs) são variações de ocorrência natural em qualquer grupo populacional e muitos deles não causam efeito algum. Porém, alguns afetam a expressão e função de proteínas, resultando em fenótipos susceptíveis a doenças e com respostas diferenciadas aos medicamentos (Walker e Rapley, 1999)⁸.

Os genes são constituídos basicamente de DNA, que é uma molécula grande, composta de seqüências complexas de nucleotídeos. Variações nessas seqüências que ocorrem na população geral de forma estável, sendo encontradas com frequência de 1% ou superior, são denominadas polimorfismos genéticos (METZGER *et al.*, 2006) 9. Figura 1.

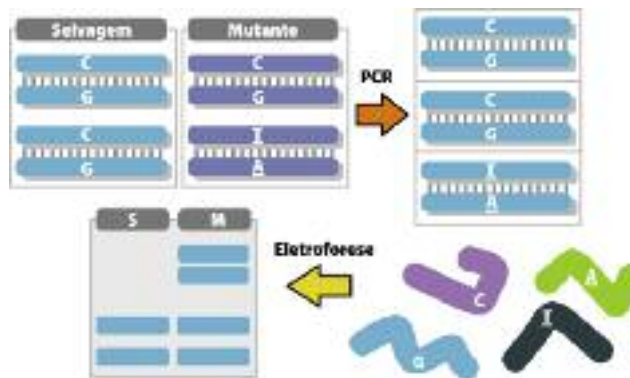


Figura 1. Esquema ilustrativo da detecção de polimorfismo genético através de reação em cadeia de polimerase (P.C.R.). Adaptado de: Hirata, 2006¹⁰.

As formas mais comuns de polimorfismos genéticos são deleções, mutações, substituições de base única (em inglês: *Single Nucleotide Polymorphisms*, ou SNP), ou variações no número de seqüências repetidas (VNTR), micro e minisatélites. O genoma humano possui cerca de 30.000 genes, com um total de 3,12 bilhões de nucleotídeos, os quais apresentam mais de dois milhões de polimorfismos ocorrendo na frequência de 1 para cada 1.250 pares de bases (METZGER *et al.*, 2006, LEE *et al.*, 2005, MILANI *et al.*, 2007) 9,11 e 12.

As diferenças quanto às respostas terapêuticas entre os indivíduos geralmente estão associadas com polimorfismos presentes em genes que participam do metabolismo celular de compostos exógenos, que afetam a farmacocinética ou a farmacodinâmica (CHOWBAY *et al.*, 2005) 13. Tais polimorfismos podem alterar a expressão e/ou a atividade de sítios de ligação de medicamentos, por afetarem a estabilidade do RNA mensageiro correspondente, ou modificarem a estrutura conformacional da proteína correspondente. Como conseqüência, essas alterações podem levar à redução ou aumento da atividade da proteína codificada. Um número considerável de evidências sugere que SNPs em genes que codificam transportadores de medicamentos, enzimas metabolizadoras de medicamentos ou envolvidas na biossíntese e reparo do DNA, poderiam determinar a eficácia dos medicamentos e sua toxicidade (METZGER *et al.*, 2006)⁹.

A farmacogenética vem crescendo rapidamente devido à necessidade de elucidação das diferenças inter-individuais de resposta a drogas, tanto em relação à sua toxicidade como à sua eficácia. Entretanto uma grande variedade de fatores contribuem para essas diferentes respostas, desde interação entre drogas, fatores ambientais, fatores genéticos e enzimas envolvidas com o transporte e o metabolismo das drogas quimioterápicas (Lee *et al.*, 2005)¹¹.

CONCLUSÕES

Os estudos em farmacogenética através da determinação de polimorfismos envolvidos com a gênese tumoral ou com a metabolização de quimioterápicos ganham importância, pois essas variações podem modificar a magnitude do efeito dos fármacos, a sua toxicidade, a efetividade da droga, seus efeitos secundários e suas interações medicamentosas. É importante, pois pode definir perfis farmacogenéticos de pacientes, possibilitando posologias adequadas e evitando reações adversas.

Conflito de interesses: Nada a declarar.

REFERÊNCIAS

- Hughes, J. E. 1999. Genomic technologies in drug discovery and development. *Drug discovery today*, 4 (1): 6.
- Nebert, D. W.; Vesell, E. S. 2004. Advances in pharmacogenomics and individualized drug therapy: exciting challenges that lie ahead. *European Journal of Pharmacology*, 500 (1-3): 267-280.
- Pirazzoli, A.; Recchia, G. 2004. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: are they still promising? *Pharmacological Research*, 49: 357-361.
- Azevêdo, E. S. 2004. Farmacogenômica: aspectos éticos. *Gazeta Médica da Bahia*, 74 (2): 145-148.
- Mancinelli, L.; Cronin, M.; Sadée, W. 2000. Pharmacogenomics: The Promise of Personalized Medicine. *AAPS pharmSci [electronic resource]*, 2 (1): E4.
- Arranz, M. J.; Kerwin, R. W. 2003. Advances in the pharmacogenetic prediction of antipsychotic response. *Toxicology*, 192 (1): 33-35.
- Reis M. Simpósio: Farmacogenética Aplicada Ao Câncer. *Quimioterapia Individualizada e Especificidade Molecular. Medicina (Ribeirão Preto) 2006*; 39 (4): 577-86.
- Walker, M. R.; Rapley, R. 1999. Guia de rotas na tecnologia do gene. Atheneu, São Paulo, Brasil, 334 pp.
- Metzger IE, Souza-Costa DC, Tanus-Santos JE. *Farmacogenética: Princípios, Aplicações e Perspectivas. Medicina (Ribeirão Preto) 2006*; 39 (4): 515-21.
- Hirata MH, Tavares V, Hirata RDC. *Da biologia molecular à medicina: métodos comumente utilizados em farmacogenética. Medicina, Ribeirão Preto*, 39 (4): 522-34, 2006
- Lee W, Lockhart A, Kim RB, Rothenberg ML. *Cancer Pharmacogenomics: Powerful Tools in Cancer Chemotherapy and Drug Development. The Oncologist 2005*; (10):104-111.
- Milani L, Gupta M, Andersen M, Dhar S, Fryknas M, Isaksson A, Larsson R, Syvanen AC. Allelic imbalance in gene expression as a guide to cis-acting regulatory single nucleotide polymorphisms in cancer cells. *Nucleic Acids Research*, 2007, 1-10.
- Chowbay B, Zhou S, Lee EJ. An interethnic comparison of polymorphisms of the genes encoding drug-metabolizing enzymes and drug transporters: experience in Singapore. *Drug Metab Rev 2005*; 37(2):327-78.
- Ginsburg, G. S.; McCarthy, J. J. 2001. Personalized medicine: revolutionizing drug discovery and patient care. *Trends in Biotechnology*, 19 (12): 491-496.
- Kirchheiner J, Heesch C, Bauer S, Meisel C, Seringer A, Goldammer M. Impact of the ultrarapid metabolizer genotype of cytochrome P450 2D6 on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther 2004*; 76(4):302-12.



Figura 2. Representação esquemática dos vários fatores envolvidos com as diferentes formas interindividuais de resposta a drogas. Adaptado de: LEE *et al.*, 2005¹¹

A maioria dos fármacos age a partir da interação com proteínas carreadoras, transportadoras ou enzimas de metabolização. Essas proteínas determinam a absorção, distribuição, excreção, a chegada ao sítio de ação e a resposta farmacológica propriamente dita (Mancinelli *et al.*, 2000)⁵. As variações genéticas, tanto no alvo molecular quanto nos genes envolvidos na doença e as enzimas que metabolizam o fármaco podem ser determinantes para a eficácia e/ou a toxicidade do fármaco (Ginsburg e McCarthy, 2001)¹⁴.

Em geral, os medicamentos são convertidos em metabólitos mais solúveis em água, facilitando sua excreção. Polimorfismos nos genes de enzimas que participam do metabolismo podem afetar as reações de fase I (oxidação, redução e hidrólise) e as reações de fase II (reações de conjugação, acetilação, glucoronidação, sulfatação e metilação). Muitos medicamentos clinicamente utilizados são metabolizados por enzimas cujos genes exibem polimorfismos genéticos, particularmente as várias isoformas do citocromo P450 (KIRCHHEINER *et al.*, 2004)¹⁵.

O perfil metabólico de cada indivíduo pode ser alterado por tais polimorfismos, assim caracterizando os seguintes fenótipos: metabolizadores lentos, intermediários e rápidos. Os metabolizadores lentos, em geral, são indivíduos com diminuição ou ausência da enzima metabolizadora, o que pode decorrer da deleção do gene ou instabilidade do RNA mensageiro, levando a apresentar maior toxicidade às drogas. Os metabolizadores intermediários são os que apresentam metabolismo "normal", comum à maioria da população e apresentam o efeito esperado à maioria das drogas. Já o fenótipo de metabolizadores rápidos pode ser decorrente de um aumento na produção da enzima metabolizadora associado a uma ou múltiplas duplicações do gene que codifica a enzima, apresentando um intervalo terapêutico curto, com pequeno efeito das drogas. (METZGER *et al.*, 2006)⁹.