



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE EDUCAÇÃO TUTORIAL (PET-FARMÁCIA)



TUTORA: Profa. Dra. Leônia Maria Batista

1º Consultoria Acadêmica– Disciplina: Genética

Bolsista: Wênia Lopes Feitosa – Graduanda do 5º período

Orientadora: Profa. Dra. Darlene Camati Persuhn

FARMACOGENÔMICA: VARIABILIDADE HUMANA NA RESPOSTA AOS FÁRMACOS

Atualmente, a heterogeneidade genômica individual ainda é um dos maiores desafios enfrentados pelas as ciências médicas e farmacêuticas no manejo clínico e desenvolvimento de ensaios, uma vez que a complexidade farmacogenética variável dos indivíduos repercute diretamente em aspectos como farmacocinética, farmacodinâmica e toxicidade dos medicamentos, o que interfere no tratamento das afecções. Nesse contexto, o conhecimento das variantes genômicas é de suma importância para as escolhas clínicas e ofertar um tratamento individualizado (Lauschke; Ingelman-Sundberg, 2020).

O genoma humano pode afetar a terapêutica medicamentosa, uma vez que os indivíduos respondem de maneira variada ao mesmo tratamento. Desse modo, ao se administrar doses equivalentes do mesmo fármaco, algumas pessoas não desenvolvem respostas, já outras apresentam efeitos adversos, hipersensibilidade, toxicidade, como há indivíduos que respondem normalmente a medicação. Este fato explica-se mediante a origem genética individual, como raça, gênero, disfunção de órgãos, além de fatores ambientais a exemplo do estado nutricional, alimentação e cultura, que implicam na escolha e sucesso da terapêutica (PESSÔA; NÁCUL; NOEL, 2006; NOVA, 2016).

Séculos atrás pouco se conhecia sobre a contribuição dos fatores genéticos para as doenças humanas. A ideia da hereditariedade genética entre as gerações surgiu por meio dos princípios de Gregor Mendel em 1865, porém apenas em 1953 os estudos de Watson-Crick revelaram a estrutura da molécula de DNA. Devido a isso surgiu o “Projeto Genoma Humano” que possibilitou o sequenciamento completo do genoma humano. Partindo dessa premissa, foi possível desenvolver terapêuticas mais eficazes, ao analisar o genótipo humano e seu vínculos com as afecções, uma vez que o genótipo influencia a segurança, toxicidade e eficácia dos fármacos. Desse maneira, é de suma importância a identificação dos genes envolvidos na variabilidade genômica humana (FONSECA, 2014; NOVA, 2016).

Nessa perspectiva, a Farmacogenômica é a área da ciência que estuda as bases moleculares e genéticas das doenças e a relação existente entre fatores genéticos e a variação na resposta, metabolismo, transporte e alvo dos fármacos em diferentes pessoas, para desenvolver novas vias de tratamento (RELLING; EVANS, 2015; GARCÍA-ACERO; DÍAZ-GIMENO, 2019). Esta tem como objetivo identificar e caracterizar de forma funcional as variabilidades genéticas e marcadores genômicos que interferem na eficácia dos medicamentos, para prever respostas as drogas e por meio de estudos clínicos validar as informações farmacogenômicas para auxiliar a tomada de decisões na prática clínica (GIRI,2019).

Para identificar as variabilidades genéticas é preciso que se conheça as relações existentes entre os genes e determinados grupos de fármacos, visto que ao elucidar as rotas moleculares que cada fármaco desempenha é possível obter uma visão global de como regular o processo celular que este está envolvido (GARCÍA-ACERO; DÍAZ-GIMENO, 2019). Os estudos em farmacogenômica são voltados principalmente para os genes que atuam na farmacocinética e farmacodinâmica, verificando as alterações genéticas que comprometem os genes que codificam os biotransformadores dos fármacos (VIEGAS, 2019).

A maior parte dos fármacos atuam por meio da interação com proteínas transportadoras, carreadoras ou enzimas de metabolização. Entretanto, como já está comprovado que fatores genéticos possuem ligação com a resposta terapêutica, é necessário atentar para o paradigma de que “um fármaco é adequado à população” e progredir no sentido de que existe “o medicamento certo, para o paciente certo, na dose e tempo correto”, tendo como respaldo a farmacogenômica (FONTANA, 2006; NOVA, 2016).

Vale ressaltar que a prescrição medicamentosa é fundamentada em uma resposta média dos medicamentos, a partir de dados fornecidos pela testagem dos fármacos em uma grande população, mas variações genéticas que atingem o alvo molecular, genes de determinadas doenças e/ou enzimas metabolizadoras que influenciam a eficácia, toxicidade e efeitos adversos dos fármacos devem ser considerados antes de escolher a terapêutica (NOVA, 2016; VIEGAS, 2019).

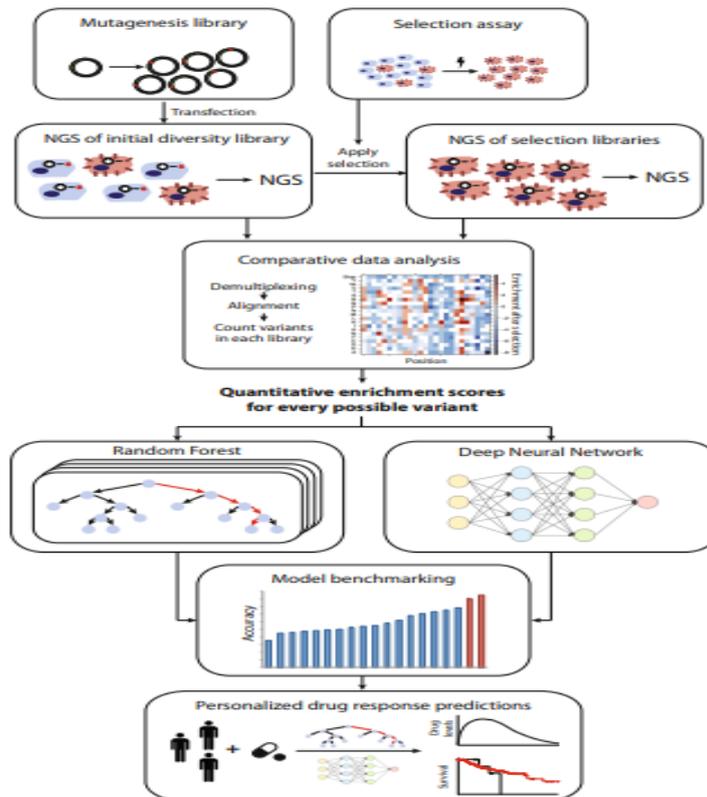
As variações genéticas podem ser herdável, como os polimorfismos genético em genes que codificam enzimas metabolizadoras de fármacos, ou mutações acidentais. As principais variantes genéticas usadas em estudos farmacogenômicos são os polimorfismos de nucleótido único, inserções de nucleótidos, deleções de nucleótidos, variação do número de cópias e translocações cromossômicas (NOVA, 2016).

Para a identificação dos genes, segue os seguintes passos:

- Inicialmente, é traçada uma metodologia de estudo, em que se escolhe número amostral, tipo de estudo e a população que será avaliada para identificar efeitos de uma variante de interesse em um fenótipo clínico.

Posteriormente, é recolhido amostras genômicas para isolar o DNA e realizar seu sequenciamento, para obter informações genômicas pessoais (Lauschke; Ingelman-Sundberg, 2020).

- Em seguida, recorre-se a inteligência artificial, em que células são transfectadas para um bibliotecário de mutagênese que contém algoritmos computacionais capazes de identificar variantes genéticas e suas consequências funcionais, assim realizando um ensaio de seleção para o sequenciamento da próxima geração (Lauschke; Ingelman-Sundberg, 2020).
- Adiante, ocorre a sequenciação de todas as células transfectadas antes e depois da seleção, e a análise comparativa dos dados adquiridos para fornecer a quantidade de enriquecimento para cada variante, possibilitando, assim, a caracterização experimental massiva de milhares de variações. Isso ocorre devido o uso de algoritmos computacionais, incluindo, entre outros, florestas aleatórias e redes neurais profundas (Lauschke; Ingelman-Sundberg, 2020).
- Após a sequenciação, é preciso evidências experimentais e estudos clínicos, afim de transpor as informações para a clínica e gerar previsões personalizadas de resposta a medicamentos (Lauschke; Ingelman-Sundberg, 2020).
- **Figura 1:** esquema de identificação e tradução de informações farmacogenômicas (Lauschke; Ingelman-Sundberg, 2020).



Hodiernamente, os alvos mais estudados pela Farmacogenômica são os genes que codificam as enzimas responsáveis pela farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos. Esses genes são os mais estudados devido as enzimas metabolizadoras possuírem um importante papel na eliminação dos medicamentos. As enzimas mais elucidadas são o sistema de citocromo P450 (CYP450), pelo fato destas serem responsáveis pelo metabolismo da maioria dos fármacos mais usados. A existência de polimorfismo nessa família de enzimas repercutem na terapêutica de várias doenças, como depressão, câncer, psicoses, dor, doenças cardiovasculares e gastrointestinais (PRADO, 2016).

As enzimas do citocromo P450 que apresentam polimorfismos são as codificadas pelos genes CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2A6, CYP2A13, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP2F1, CYP2J2, CYP2R1, CYP2S1, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7, CYP3A43, CYP4A11, CYP4A22, CYP4B1, CYP5A1, CYP8A1, CYP19A1, CYP21A2 e CYP26A, porém as principais são CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, uma vez que metabolizam uma gama de fármacos, tais qual antidepressivos, ansiolíticos, anticonvulsivantes, anti-hipertensivos, antiarrítmicos, anticoagulantes, entre outros (PRADO, 2016; VIEGAS, 2019).

- **CYP2C9**

O gene CYP2C9 é majoritariamente expresso no fígado e metaboliza cerca de 10% dos medicamentos, dos quais fazem parte os hipoglicemiantes orais, AINES, diuréticos e anticonvulsivantes. As variações genéticas relacionadas a esse gene promovem consequências funcionais na resposta terapêutica e reações adversas a medicamentos, refletidos na farmacocinética *in vivo* e *in vitro* (PRADO, 2016).

- **CYP2C19**

O gene CYP2C19 é responsável por codificar a enzima CYP2C19 que biotransforma os inibidores da bomba de próton e anticonvulsivantes. O fenótipo característico desse gene afeta a farmacocinética dos antidepressivos tricíclicos, tal qual amitriptilina, e dos inibidores seletivos da receptação de serotonina, como citalopram (PRADO, 2016).

- **CYP2D6**

Este é o gene melhor caracterizado pela farmacogenômica. A enzima CYP2D6, codificada por esse gene metaboliza aproximadamente 25% dos medicamentos, incluindo betabloqueadores, opióides, antipsicóticos e fármacos usados no tratamento do câncer. As variações genéticas que ocorrem com esse gene apresentam-se de variadas formas entre as populações e grupos étnicos, sendo resultantes de alterações pontuais, deleções ou inserções. Desse modo, as consequências funcionais são associadas ao medicamento e variantes genéticas envolvidas (PRADO, 2016).

Portanto, a farmacogenômica tem o potencial de personalizar o tratamento farmacológico dos indivíduos de acordo com o seu genótipo, descobrir novos alvos terapêuticos, desenvolver novas classes de drogas, diminuir reações adversas, otimizar a eficácia dos tratamentos farmacológicos, além de diminuir os custos com saúde. Contudo, ainda é preciso avançar na área científica e tecnológica, bem como os estudos farmacogenômicos devem abranger uma população mais variável, para assim contribuir da melhor maneira para o avanço e aperfeiçoamento da saúde dos indivíduos (NOVA, 2016).

Referências bibliográficas

FONSECA F. A. P. **Farmacogenômica**. 2014. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)- Universidade Fernando Pessoa, 2014.

FONTANA, V. et al., O conceito de gene está em crise. A farmacogenética e a farmacogenômica também?. 2005. **Revista Biotemas**. v. 19, n. 3, p. 87-96, 2006.

GARCÍA-ACERO, P.,; DÍAZ-GIMENO, P. Farmacologia dos sistemas: estudo das bases moleculares e resposta a fármacos. **Revista Genética Médica y Genómica**. v. 3, n. 3, 2019.

GIRI, J. et al. Concepts Driving Pharmacogenomics Implementation Into Everyday Healthcare. **Pharmacogenomics and Personalized Medicine**. v. 12, p. 305-318, 2019.

LAUSCHKE, V. M.; INGELMAN-SUNDBERG, M. Emerging strategies to bridge the gap between pharmacogenomic research and its clinical implementation. **Nature Partner Journals: Genomic Medicine**. v. 5, n. 9, 2020.

NOVA, J. R. R. V. **Desafios Técnicos e Regulamentares da Farmacogenómica**, 2016. Monografia (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)- Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, 2016.

NOVA, J. R. R. V. **Desafios Técnicos e Regulamentares da Farmacogenómica**. 2016. Monografia (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)- Universidade de Coimbra, 2016.

PESSÔA, R. F.; NÁCUL, F. E.; NOEL, F. Farmacogenética e Farmacogenômica. Evidências de como a genética pode influenciar a eficácia de fármacos e a busca por novos alvos farmacológicos. **Infarma**, v. 18, n. 11/12, 2006.

PRADO, C. M. **Farmacogenética em psiquiatria: busca de marcadores de refratariedade em pacientes deprimidos submetidos à ECT**. 2016. Tese (Doutorado em Ciências)- Universidade de São Paulo, 2016.

RELLING, M.V.; EVANS, W.E. Pharmacogenomics in the clinic. **Nature**, v. 526, n. 7573, p. 343-350, 2015.

VIEGAS, M. R. **O Papel do Farmacêutico na Farmacogenómica**, 2019. Monografia (Mestrado Ciências Farmacêuticas) -Universidade de Coimbra, 2019.

