

Artigo Teórico

Farmacogenética: conceitos, polimorfismo genéticos e aplicações na medicina personalizada

Pharmacogenetics: concepts, genetic polymorphism and applications in personalized medicine

Ariane Soares da Silva^a, Renata Ruoco Loureiro^b

a: Graduanda do curso de Biomedicina do Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas – FMU, Brasil

b: Biomédica, Docente de Biomedicina do Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas – FMU, Brasil

RESUMO

Este projeto consiste em uma revisão de literatura sobre a farmacogenética. As modificações que afetam diretamente a expressão gênica e o fenótipo dos indivíduos na terapêutica medicamentosa é uma área de estudo para a medicina personalizada. Este trabalho tem como propósito apresentar os conceitos e mecanismo de ação da farmacologia e expor a influência dos polimorfismos genéticos na farmacogenética. Estudos em diferentes áreas da medicina são realizados, para que ocorra um melhor direcionamento do tratamento terapêutico medicamentoso, considerando a genética de cada indivíduo.

Descritores: farmacogenética, polimorfismo, medicina personalizada

ABSTRACT

This project consists of a literature review on pharmacogenetics. Modifications that directly affect gene expression and the phenotype of individuals in drug therapy are an area of study for personalized medicine. This work aims to present the concepts and mechanism of action of pharmacology and expose the influence of genetic polymorphisms on pharmacogenetics. Studies in different areas of medicine are carried out to better target drug therapy, considering the genetics of each individual.

Descriptors: pharmacogenetics, polymorphism, personalized medicine

INTRODUÇÃO

Os conhecimentos sobre o material genético humano vêm sofrendo evolução ao longo do tempo¹. Embora os princípios da hereditariedade tenham sido delineados pelo biólogo Gregor Mendel há mais de 150 anos, um marco importante para a caracterização e o estudo da unidade genética humana, a elucidação sobre a estrutura do ácido desoxirribonucleico (DNA) só ocorreu no século XX, com a descoberta da estrutura tridimensional do DNA².

Nesse interim, em 1975, Sanger e Coulson desenvolveram uma técnica que permite determinar a sequência dos nucleotídeos do material genético, o sequenciamento do DNA³. Esta técnica possibilita a identificação, diagnóstico, tratamento de doenças e a evolução dos

processos de produção biotecnológica visando o desenvolvimento de novos produtos e serviços⁴.

O detalhamento proposto pela técnica de sequenciamento do DNA, permitiu a identificação das alterações apresentadas na sequência de DNA (polimorfismos), uma ferramenta poderosa para estudos de genômica estrutural e funcional⁵.

Os grandes avanços apresentados pela biologia molecular nos últimos anos têm tido forte impacto nas áreas do diagnóstico, tratamento cirúrgico e medicamentoso, impactando nos avanços da medicina do futuro, que tem como uma de suas características a personalização do tratamento de acordo com a individualidade de cada organismo³.

Dessa forma, a farmacogenética tem como objetivo identificar as diferenças genéticas entre os indivíduos e analisar a influência que os polimorfismos genéticos apresentam na resposta terapêutica medicamentosa. Tal abordagem permite uma melhor escolha de tratamento com objetivo de minimizar os efeitos indesejáveis e tóxicos dos medicamentos, além de contribuir para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas⁶.

Com este cenário em mente, o presente trabalho tem como objetivo apresentar os conceitos e mecanismo de ação da farmacologia, além de expor a influência dos polimorfismos genéticos na farmacogenética.

MÉTODO

A metodologia deste estudo caracteriza-se por uma revisão da literatura de caráter qualitativo, bibliográfico e exploratório, a fim de se obter uma ampla compreensão da farmacogenética. Para isso, foi realizada uma busca através dos seguintes bancos de dados: Google acadêmico, Pubmed e SciElo. Os critérios de inclusão utilizados para o estudo, foram: artigos originais, revistas e livros que correspondessem ao tema escolhido, com resumos apresentados na base de dados. E os critérios de exclusão foram: editoriais, revistas, livros, artigos de revisão da literatura e artigos que não correspondessem ao tema proposto para este estudo. A busca de dados bem como a análise dos artigos selecionados fora realizada no ano de 2023, respeitando os critérios de inclusão e exclusão citados anteriormente.

RESULTADO E DISCUSSÃO

Farmacocinética e Farmacodinâmica

A farmacocinética e farmacodinâmica são conceitos relacionados com a ação dos medicamentos sobre o organismo e a forma pela qual o organismo interage com determinados medicamentos⁷.

Dessa forma, a farmacocinética estuda o fluxo que do medicamento no organismo desde que é ingerido ou aplicado diretamente na corrente sanguínea até a sua excreção e eliminação do organismo⁸.

Já a farmacodinâmica, consiste no estudo da interação deste medicamento com o local de ligação (receptor), que vai ocorrer durante seu trajeto no organismo, além de estudar como atua o receptor e qual o efeito terapêutico do medicamento no corpo⁸.

Há quatro principais fenótipos envolvidos na metabolização dos fármacos, que podem ser descritos em metabolizadores lentos, intermediário, normais e ultra rápidos⁹.

Os metabolizadores lentos são caracterizados por indivíduos que possuem dois alelos não funcionais, resultando na deficiência enzimática e conseqüente acúmulo do medicamento no organismo. Essa deficiência aumenta a toxicidade do medicamento mesmo em doses baixas, justamente pela dificuldade do organismo em metabolizá-lo¹⁰.

Os indivíduos que possuem alelos que metabolizam os medicamentos mais lentamente do que a média da população são chamados de intermediários. Nestes casos, embora doses médias sejam capazes de ter seu efeito terapêutico, o medicamento pode ser eliminado mais lentamente, causando acúmulo e conseqüentes efeitos tóxicos¹⁰.

Os metabolizadores normais, são caracterizados por indivíduos que possuem dois alelos funcionais, portanto metabolizam normalmente os medicamentos sem reações adversas causadas por origem genética¹⁰.

Os indivíduos ultra rápidos também chamados de super metabolizadores, são capazes de metabolizar o fármaco mais rapidamente do que o habitual, apresentando menor eficácia ao uso de medicamentos, devido à dificuldade em obter concentrações plasmáticas adequadas para o efeito terapêutico¹⁰. Tal característica, acarreta a necessidade de administração de doses mais elevadas comparadas à média da população¹⁰.

Dessa forma, é possível observar que alterações e características genéticas presentes na população podem determinar a ação e metabolização de um determinado medicamento e conseqüentemente ter um impacto na segurança, eficácia e adesão ao tratamento farmacológico¹⁰.

Farmacogenética

A farmacogenética busca compreender a forma pela qual as variações no genoma do indivíduo podem ser responsáveis pelas diferentes respostas do ser humano a um determinado fármaco¹¹.

Entre os principais genes estudados na farmacogenética, o grupo de genes que codificam enzimas do citocromo P-450 se destacam da grande maioria dos medicamentos disponíveis atualmente no mercado, são metabolizadas por uma combinação destas enzimas¹².

As proteínas do citocromo P-450 são uma grande família de enzimas funcionais distintas, cada uma delas codificada por um gene CYP diferente¹³. Estas enzimas estão envolvidas no processo de biotransformação e ativação de diversas moléculas¹².

No que tange aos efeitos de um fármaco, é importante reconhecer que há também uma dependência de fatores exógenos e endógenos envolvidos, como por exemplo a função hepática e renal de cada indivíduo, hábitos alimentares, entre outros¹¹. Dessa maneira, a diversidade na resposta aos fármacos, em sua grande maioria é multigênica, pois existem vários fatores relacionados¹¹.

Polimorfismos genéticos

Dentro de uma espécie, os cromossomos homólogos são bastante similares entre si, mas em determinadas localizações pode haver variabilidade na sequência do DNA. Quando a variação é encontrada em uma frequência superior a 1% da população, denomina-se polimorfismo¹¹.

Os polimorfismos são de grande importância para o estudo da genética humana e médica, e atualmente, existem alguns tipos conhecidos pela literatura¹¹. Os mais simples e comuns são os polimorfismos de nucleotídeo único, chamados de SNPs, que são caracterizados por variações pontuais de nucleotídeos no genoma¹⁴.

Outros polimorfismos conhecidos ocorrem quando há inserção ou deleção de pedaços do DNA, esses são chamados de polimorfismos por variação do número de cópias ou CNVs¹⁴. Os polimorfismos com padrão de nucleotídeos repetidos em série são conhecidos VNTRs, ou também chamados de minissatélites, além disso, existem também os polimorfismos encontrados em repetições em tandem de sequências curtas de DNA, chamados de STRs ou microsatélites¹⁴.

Os polimorfismos do tipo SNPs estão relacionados com a metabolização de medicamentos¹¹.

Quando o SNP acontece em uma região gênica, a troca de um nucleotídeo pode causar uma disfunção do gene e, conseqüentemente, o aminoácido pode não ser codificado ou gerar uma alteração na proteína produzida¹⁴.

A variabilidade decorrente dos polimorfismos genéticos, podem alterar a farmacodinâmica e a farmacocinética dos fármacos¹¹. Como observado em casos clínicos, no qual pacientes com

a mesma patologia respondem de forma divergentes a um mesmo plano terapêutico farmacológico¹¹.

Os polimorfismos podem também atuar como marcadores genéticos, já que são transmitidos associados a outros genes localizados na região cromossômica próxima a eles¹¹.

A detecção dos polimorfismos genéticos pode ocorrer a partir de diferentes métodos comumente utilizados no laboratório de biologia molecular, dentre estes destaca-se a PCR (reação em cadeia da polimerase), reação que possibilita a produção de milhares de cópias de segmentos de ácidos nucléicos in vitro utilizando uma enzima DNA polimerase termoestável; o RFLP (Polimorfismo no Comprimento de Fragmentos de Restrição) método que utiliza enzimas de restrição; e o DGGE (eletroforese em gel de gradiente desnaturante) método no qual a dupla fita de DNA é submetida à eletroforese em gel de poliacrilamida¹.

Aplicações

A área da psiquiatria é uma área promissora para a farmacogenética¹⁵. Na depressão, estima-se que 30% a 40% dos pacientes não respondem suficientemente à medicação inicial, o que consequentemente diminui a adesão ao tratamento¹⁵. Estudos populacionais demonstram que mutações no gene CYP2D6 atuam diretamente na resposta farmacológica ao uso de antidepressivos tricíclicos, sendo indivíduos com maior quantidade da enzima metabolizadores ultrarrápidos, na medida que pacientes com decréscimo da atividade enzimática são metabolizadores lentos da droga¹⁶.

A farmacogenética também é importante em outras áreas da medicina, como por exemplo na oncologia. Estudos sugerem que pacientes com polimorfismos no gene CYP2D6, responsáveis pela redução do metabolismo do medicamento tamoxifeno, apresentam pior sobrevida após terapia hormonal. Desse modo, o conhecimento da atividade enzimática de genes e dos polimorfismos envolvidos podem auxiliar na escolha do medicamento a ser utilizado¹⁷.

Medicina personalizada

Após a conclusão do Projeto Genoma Humano (PGH), que foi iniciado em 1990 e concluído em 2003, as áreas da genética e da biologia molecular passaram por uma verdadeira revolução¹⁸. Pesquisas biomédicas e farmacêuticas têm tido grande participação no desenvolvimento de novas e mais aprimoradas tecnologias¹⁸.

Os investimentos por parte de grandes companhias farmacêuticas no desenvolvimento e aprimoramento de fármacos por meio da utilização de biomarcadores farmacogenômicos é uma possibilidade no âmbito da medicina personalizada¹⁹.

O sequenciamento genômico de última geração é uma das ferramentas que tem contribuído para avanços na ciência, através do aumento na identificação de marcadores biológicos e no desenvolvimento de medicações alvo, por exemplo²⁰.

Nesse contexto, a medicina personalizada tem como um de seus objetivos, oferecer com base na identificação das características genéticas do paciente, o medicamento preciso, na dose exata e no momento certo, tornando a prática médica mais eficiente¹⁹.

Em relação à farmacogenética, a individualização do tratamento proposta pela medicina personalizada contribui para um aumento na adesão do paciente a determinado tratamento medicamentoso, aumentando a eficácia e segurança dos medicamentos, além de diminuir os efeitos adversos decorrentes do seu uso¹⁹.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com este estudo bibliográfico foi possível observar que o conhecimento e detalhamento da farmacogenética permite conhecer as divergências nos resultados de tratamentos com medicamentos, bem como esclarecer a dosagem terapêutica a ser utilizada, os riscos de toxicidade envolvidos, entre outros aspectos intrínsecos às características genéticas de cada indivíduo.

Dentre os principais resultados esperados com a utilização da farmacogenética, pode-se citar o mapeamento de determinadas doenças e suas respostas às drogas; a construção de métodos mais precisos e otimizados para o uso de medicamentos, prevenindo e/ou diminuindo reações adversas e interações medicamentosas, além de possibilitar o desenvolvimento de fármacos que considerem a variabilidade genética de cada indivíduo.

A necessidade de maiores abordagens na ciência acerca da aplicação dos estudos envolvendo a farmacogenética é uma realidade evidente.

O esclarecimento do mecanismo de ação e dos impactos provenientes dos polimorfismos genéticos, ajudam a direcionar estratégias para o estudo da medicina personalizada.

REFERÊNCIAS

1. Hirata MH, Tavares V, Hirata RDC. Da biologia molecular à medicina: métodos comumente utilizados em farmacogenética. Revista Usp [Internet]. Ribeirão Preto; 2006 [acesso em 2023 mai 28]. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/403>

2. De Andrade MABS, Caldeira AMDA. O modelo de DNA e a Biologia Molecular: inserção histórica para o Ensino de Biologia. *Filosofia e História da Biologia. Unesp* [Internet]. 2009 [acesso em 2023 mai 28]; 4 (1): 139-165. Disponível em: <http://www.abfhib.org/FHB/FHB-04/FHB-v04-05.html>
3. Costa NC, Queiroz MCR, Neto LBF, Nesello MLA, De Sousa SS. Farmacogenética aplicada à oncologia: terapia personalizada. *Brazilian Journal of Health Review* [Internet]. 2020 [acesso em 2023 mai 28]; 3 (6):18456-18460. Disponível: <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n6-239>
4. Silva RC, Lima A, Souza LCDS. Principais métodos de sequenciamento de DNA. *Scientific Electronic Archives* [Internet]. 2022 [acesso em 2023 jun 10]. Disponível em: <https://doi.org/10.36560/15820221603>
5. Carvalho MCDGDC, Silva DCGDS. Sequenciamento de DNA de nova geração e suas aplicações na genômica de plantas. *Ciência Rural* [Internet]. 2010 [acesso em 2023 jun 10 10]. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cr/a/5R3MnWFC6jNXQhBzCPFnsWH/?lang=pt>
6. Marques V, Cabeda JM. Farmacogenética. Repositório institucional da Universidade Fernando Pessoa [Internet]. 2018 [acesso em 2023 jun 10]. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10284/6651>
7. Katzung BG, Marters SB, Trevor JA. Farmacologia básica e clínica. 12ed. Artmed Editora; 2022. p. 37-53.
8. Da Silva ID. Revisão sistemática da farmacocinética da fenitoína em matrizes biológicas. *Revista Eletrônica de Farmácia* [Internet]. 2007 [acesso em 2023 jun 20]. Disponível em: <https://doi.org/10.5216/ref.v4i1.2114>
9. Fiegenbaum M, Hutz MH. Farmacogenética de fármacos hipolipemiantes. *Portal Revista da USP* [Internet]. 2006 [acesso em 2023 jun 20]; 39 (4): 543-553. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v39i4p543-553>
10. Metzger IF, Souza CDC, Tanus SJE. Farmacogenética: princípios, aplicações e perspectivas. *Portal Revista da USP* [Internet]. 2006 [acesso em 2023 jun 20]; 39(4):515-21. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/402>
11. Da Rocha AP, Magalhães PKR, Maia AL, Maciel LMZ. Polimorfismos genéticos: implicações na patogênese do carcinoma medular de tireóide. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* [Internet] 2007. [acesso em 2023 jun 20]. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302007000500009>
12. Matos LEO, Cavalcante RCM, Brito GDC, Dos Santos KEP, Da Cruz IBM, Felin GD, Unfer TC. Efetividade e segurança de medicamentos em indivíduos de diferentes cores de pele e grupos étnicos com polimorfismos genéticos no sistema enzimático do citocromo P-450: uma revisão sistemática. *Research, Society and Development*. [Internet]. 2022 [acesso em jun 25]. Disponível em: <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i11.33628>
13. Silva DK, De Andrade FM. Farmacogenética de inibidores seletivos de recaptção de serotonina: uma revisão. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul* [Internet] 2008 [acesso em 2023 jun 25]. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0101-81082008000200004>
14. Pessôa RF, Nácul FE, Noël F. Farmacogenética e Farmacogenômica. Evidências de como a genética pode influenciar a eficácia de fármacos e a busca por novos alvos farmacológicos.

Infarma, Brasília [Internet]. 2006 [acesso em 2023 jun 25]; 18 (11): 41-48. Disponível em: infarma_pb56 - 48paginas.indd

15. Lima IVM, Sougey EB, Vallada FHP. Farmacogenética do tratamento da depressão: busca de marcadores moleculares de boa resposta aos antidepressivos. Archives of Clinical Psychiatry São Paulo [Internet]. 2004 [acesso em 2023 jun 25]. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0101-60832004000100007>

16. Steimer W, Müller B, Leuchet S, Kissling W. - Pharmacogenetics: A new diagnostic tool in the management of antidepressive drug therapy. Clin Chim Acta [Internet]. 2001. [acesso em 2023 jun 10].

17. Piranda DN, Freitas AD, Vianna JR. Farmacogenética e implicações terapêuticas no câncer de mama. Revista Brasileira de Cancerologia [Internet]. 2013. [acesso em 2023 jun 10]. Disponível em: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2013v59n3.1265>

18. De Souza VJ. Projeto genoma humano. Edicoes Loyola. [Internet]. 2004. [acesso em 2023 mai 28]. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0103-73312002000200006>

19. Iriart JAB. Medicina de precisão/medicina personalizada: análise crítica dos movimentos de transformação da biomedicina no início do século XXI. Cadernos de saúde pública. [Internet] 2019 [acesso em 2023 jun 10]. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00153118>

20. Corrêa MV. O admirável projeto genoma humano. Physis: Revista de saúde coletiva [Internet]. 2002 [acesso em 2023 jun 25]. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0103-73312002000200006>

CONTATO

Ariane Soares da Silva: arianesoareasilva4@gmail.com