

# Pharmacogenetics, epigenetics and pharmacoepigenetics

## Farmacogenetica, epigenetica și farmacoepigenetica

Sorin BUZINSCHI

Facultatea de Medicină, Universitatea „Transilvania”, Brașov, România

### ABSTRACT

Modern genetic studies have allowed the development of new disciplines that have high hopes for the treatment of severe conditions such as cancer and HIV/AIDS. The application of the notions of pharmacogenetics and pharmacoepigenetics, largely still under the sign of research, opens new horizons for medical and pharmaceutical practice.

**Keywords:** genetic polymorphisms, metabolic phenotype, epigenetics, epi-drugs

### REZUMAT

Studiile moderne de genetică au permis dezvoltarea unor discipline noi de care se leagă speranțe în tratamentul unor afecțiuni severe precum boala canceroasă și HIV/SIDA. Aplicarea noțiunilor de farmacogenetică și farmacoepigenetică, în mare parte încă sub semnul cercetării, deschide orizonturi noi pentru practica medicală și farmaceutică.

**Cuvinte cheie:** polimorfisme genetice, fenotip metabolic, epigenetică, epimedicamente

### INTRODUCERE

În ultimii ani, s-au produs modificări extrem de dinamice în ecuația medic-farmacist-pacient, ca urmare a unui flux enorm de date care au reconfigurat parte dintre conceptele clasice privind actul terapeutic. **Farmacogenetica** studiază modul în care diferențele genetice afectează parcursul metabolic al medicamentelor și efectele lor asupra răspunsului individual terapeutic, ca și efectele

adverse. Recomandările terapeutice curente țin seama de vârstă, greutate, modificări de laborator și afecțiuni concomitente. Cu toate acestea, numărul pacienților care răspund pozitiv la un medicament variază larg între 25 și 80%, dar variabilitatea totală este apreciată între 20 și 90% (1,2). Factorii genetici influențează eficacitatea, metabolismul, disponibilitatea și toxicitatea medicamentelor. Genomul uman conține un număr de mici variații (polimorfism

genetic); acesta se exprimă printr-un număr variabil de alele (secvențe alternative, cu același locus în structura ADN). Proteinele codate de aceste gene pot avea caracteristici care influențează răspunsul la medicamente. Variantele genetice afectează toate etapele de farmacocinetică medicamentoasă: absorbția, distribuția, metabolismul și excreția (ADME). Variabilitatea farmacodinamică cuprinde polimorfisme ale proteinelor care

se implică în transportul medicamentelor în organism către țintele lor terapeutice (receptori și enzime). Cele mai cunoscute gene care contribuie la metabolismul oxidativ al medicamentelor formează familia citocromului P450, care cuprinde 57 de gene diferite. Dintre acestea, sunt considerate cele mai importante CYP2D6, CYP2C9, CYPQ4 și CYPC19 (3).

## FENOTIPUL METABOLIC

Prin noțiunea de **fenotip metabolic** se estimează activitatea unor enzime implicate în prelucrarea unui medicament la un anumit pacient. Citocromul CYP2D6 este responsabil de metabolizarea a ~25% dintre medicamente. Printre acestea, unele sunt potențial periculoase, cum sunt antidepresivele triciclice, codeina, tramadolul, amitriptilina, propranololul etc. Pentru pacienții cu fenotip rapid sau ultrarapid, administrarea codeinei accelerează transformarea acesteia în morfină, cu efecte grave. În opoziție, pacienții cu capacitate slabă de metabolizare (ex. la clopidogrel) pot suferi accidente trombotice cum este tromboza stenturilor. Numeroase exemple ilustrează potențialele pericole generate de utilizarea unor medicamente sau de unele asocieri cu efect sinergic. Printre cele mai citate, menționăm utilizarea abacavir, larg utilizat pentru a trata infecția HIV. La unii pacienți, pot apărea fenomene de hipersensibilitate inițial ușoare, însă potențial letale la reexpunere (1). Până la 5% din populația de tip caucazian deține o genă în sistemul imun HLA, gena HLA-B\*57:01, care îi predispune la acest tip de reacții (3). Pentru pacienții infectați HIV, s-a propus și în parte realizat (în unele țări) genotiparea prealabilă recomandării tratamentului. Pentru

numeroase alte medicamente de risc, s-a propus genotiparea în masă a populației, noțiune până acum controversată din motive medicale (controale mai dese pentru medicația de risc) și economice (5).

## EPIGENETICA

S-a constatat că, în afară de heterogenitatea genetică, numeroși pacienți, având boli similare, răspund diferit la tratament, în ecuație fiind incluși factorii de mediu, toxice, dieta, stresul social etc. Răspunsul a venit de la alt domeniu al științelor medicale, **epigenetica**. Genele nu funcționează ca niște tipare fixe, iar exprimarea lor este reglată în mod dinamic și, deseori, reversibil. Elementele moleculare epigenetice sunt cromatina celulară, modificările dinamice ale ADN, modificările histonelor și cele ale microARN.

Metilarea ADN reprezintă fixarea grupului metil (CH<sub>3</sub>) în poziția 5 a inelului citozin-pirimidina din structura CpG, reacție catalizată de ADN metiltransferaze (DNMTs), care determină represiia transcripției și scăderea exprimării genelor.

Modificările histonelor modulează expresia genelor prin schimbarea structurii cromatinei. Forma condensată blochează accesul factorilor transcripționali la molecula de ADN pe când forma deschisă permite acestora inițierea procesului de transcripție. Ca și metilarea ADN, modificările histonelor sunt dinamice și reglate activ de enzimele catalitice ale gazdei.

MicroARN sunt molecule de ARN de mici dimensiuni care acționează ca reglatori ai expresiei genelor; ele creează un mecanism de modulare a sintezei proteice. Expresia lor aberantă contribuie la dezvoltarea

unor boli, cu implicații în terapia epigenetică.

Spre deosebire de codul genetic, codul epigenetic este diferit și dinamic în toate celulele organismului; el răspunde la schimbările mediului, la agresiunile chimice, biologice și sociale, fiind o țintă pentru intervenții farmacologice (6).

## FARMACOEPIGENETICA

S-a dezvoltat ca o consecință a legăturile demonstrate între farmacocinetica medicamentoasă (ACME) și răspunsul individual la unele medicamente, fiind structurată pe 2 obiective majore:

- Modul cum epigenetica influențează variațiile enzimelor de metabolizare, transportul medicamentelor, receptorii nucleari care modifică potențialul răspunsul terapeutic
- Crearea de medicamente care modifică statusul epigenetic pentru a obține sau crește rezultatul unei terapii.

Farmacogenetica și farmacoepigenetica reprezintă căi spre o medicină personalizată. Elementele de interes pentru farmacoepigenetică cuprind numeroase aplicații clinice; în momentul de față, cele mai evidente se găsesc în terapia bolii canceroase.

În celulele canceroase, se produce hipermetilarea genelor de supresie tumorală și hipometilarea globală a genomului care permite expresia oncogenilor. În tratamentul cancerului, se utilizează inhibitori al metiltransferazelor pentru a preveni transferul grupului metil (CH<sub>3</sub>) în țesuturile țintă, care ar trebui să redevină permeabile pentru mecanismul de transcripție. Dificultățile în aplicarea unui tratament cu epimedimente

**TABEL 1. Modificările epigenetice și epimedicamentele (7)**

- Modificările epigenetice reglează expresia enzimelor care metabolizează medicamente, receptorii și factorii de transport legați de răspunsul individual la medicamente;
- Oferă explicații de ce pacienți cu variații identice ale genelor răspund în mod diferit la tratamentul cu un agent specific;
- Modificările epigenetice în transportul medicamentelor sunt legate de rezistența multimedicamentoasă câștigată, iar modularea lor oferă noi opțiuni terapeutice în tratamentul cancerului;
- Epimedicamentele intervin în controlul epigenetic al expresiei genelor; unele dintre acestea sunt deja aprobate de U.S. FDA și au dovedit beneficii terapeutice în trialurile clinice;
- Noi tehnici de secvențiere (provenind din *whole genome sequencing*) ar trebui să amelioreze identificarea unor biomarkeri și să explice legătura dintre modificările genomice și epigenomice în cancer și în alte boli, contribuind la abordarea personalizată a medicinei.

constau în acțiunea lor nespecifică și posibile efecte secundare, cu afectarea unor gene neimplicate în carcinogeneză (8). Sunt în curs de aplicare/dezvoltare epimedicamente sau asocieri medicamentoase care au în vedere manipularea histonelor și a microARN în diferite fenotipuri farmacogenetice.

## CONCLUZII

Deoarece epigenetica joacă un rol major în patogeneza unor boli multifactoriale precum schizofrenia, tulburările bipolare, depresia,

hipertrofia cardiacă, insuficiența cardiacă și unele boli neurologice severe, sunt, de asemenea, în atenția cercetării farmaceutice epimedicamente specifice acestor afecțiuni (7). Farmacoepigenetica și toxicoepigenetica constituie nișe cu potențial enorm în cadrul epigeneticii prin studiul bazelor nongenetice ale variabilității răspunsului la medicamente și al potențialului lor toxic (9). Un aport esențial în aplicarea acestor discipline îl are secvențierea ADN prin *whole genome sequencing* și tehnicile derivate.

## BIBLIOGRAFIE

1. Rollinson V, Turner RM, Munir Pirmoham M. Pharmacogenomics: An overview. *Clinical Pharmacist* 2017;Vol 9(10).
2. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics – drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med*. 2003;348(6):538-549.
3. Daly AK. Pharmacogenetics: A general review on progress to date. *Br Med Bull*. 2017; 124(1):65-79.
4. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther*. 2013;138(1):103-141.
5. Drew L. Pharmacogenetics: The right drug for you. *Nature*. 2016;537:S60-S62.
6. Turgeon PJ, Sukumar AN, Marsden PA. Epigenetics of Cardiovascular Disease: A New 'Beat' in Coronary Artery Disease. *Med Epigenet*. 2014;2:37-52.
7. Majchrzak-Celińska A, Baer-Dubowska W. Pharmacoeepigenetics: An element of personalized therapy?. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017;13(4):387-398.
8. Peedicayil J. Pharmacoeepigenetics and pharmacoeepigenomics. *Pharmacogenomics*. 2008;9(12):1785-1786.
9. Lauschke VM, Barragan I, Ingelman-Sundberg M. Pharmacoeepigenetics and Toxicoeepigenetics: Novel Mechanistic Insights and Therapeutic Opportunities. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2018;58:161-185.