

KLINICKÝ PŘÍNOS FARMAKOGENETIKY V PSYCHIATRII

doc. MUDr. Ladislav Hosák, Ph.D.

Psychiatrická klinika, LF UK a FN, Hradec Králové

Farmakogenetika se zabývá genetickými aspekty farmakoterapie zejména ve vztahu k žádoucím a nežádoucím účinkům léku s potenciální možností jejich individuální predikce. Přibývá farmakogenetických studií v oblasti duševních poruch. V případě schizofrenie se téměř všechny práce v minulém století týkaly klozapinu, novější publikace pojednávají rovněž o olanzapinu, quetiapinu, risperidonu, ziprasidonu a dalších preparátech. Jako nadějný ve vztahu k predikci terapeutické odpovědi na antipsychotika druhé generace se jeví výzkum genu pro serotoninový 5-HT_{2A} receptor. U afektivních poruch slibné výsledky přinesly studie polymorfismu 5-HTTLPR genu pro serotoninový transportér. V současné době nejsou farmakogenetické poznatky využívány v rámci standardní klinické péče o duševně nemocné, tento vývoj však lze do budoucna očekávat.

Klíčová slova: farmakogenetika, psychiatrie, schizofrenie, afektivní poruchy.

CLINICAL BENEFIT OF PHARMACOGENETICS IN PSYCHIATRY

Pharmacogenetics deals with genetic aspects of pharmacotherapy especially related to therapeutic and adverse drug effects with a potential of their individual prediction. The number of published pharmacogenetic papers in psychiatry grows. In schizophrenia, nearly all studies published in the last century were concerned with clozapine, more recent publications also mention olanzapine, quetiapine, risperidone, ziprasidone and other preparations. Research into the 5-HT_{2A} receptor gene looks promising with regard to prediction of treatment response to second generation antipsychotics. The results of studies on the 5-HTTLPR polymorphism of the gene for serotonin transporter are hopeful in the field of mood disorders. Pharmacogenetic findings have not yet been implemented into routine psychiatric practice, but this development can be expected in the future.

Key words: pharmacogenetics, psychiatry, schizophrenia, mood disorders.

Psychiat. pro Praxi; 2006; 4: 168–170

Úvod

Farmakogenetika se zabývá možností využití genetických informací při farmakoterapii nemocného. Týká se jak farmakokinetiky, tak farmakodynamiky. Základní otázky, které si farmakogenetika klade, jsou následující: Proč někteří nemocní neodpovídají na léčbu? Proč nevíme předem, zda nasazený lék bude účinný? Proč někteří pacienti trpí nežádoucími účinky léků? Proč tyto nežádoucí účinky neumíme individuálně předvídat? Jakou roli zde hrají genetické faktory?

Postup při hledání farmakogenetické asociace přehledně popsali Pickar a Rubinow (14). Nejdříve je třeba zjistit, jakým mechanismem lék účinkuje a které proteiny jsou v rámci tohoto procesu významné. Může se například jednat o receptor na povrchu buňky, enzym odbourávající daný lék nebo odpovídající neurotransmitter, synaptický přenašeč tohoto neurotransmiteru apod. Dále je nutno vědět, které geny kódují uvedené bílkoviny. Poté musí být nalezeny takové polymorfismy příslušných genů, které jsou funkčně významné, tj. mění funkci vytvářeného proteinu. Následně jsou hledány statisticky významné asociace mezi jednotlivými polymorfismy a žádoucími či nežádoucími lékovými účinky. Pokud je statisticky významný výsledek nalezen, musí být potvrzen dalšími nezávislými studiemi. Situaci ovšem komplikuje skutečnost, že výskyt různých genových

polymorfizmů se někdy zásadním způsobem liší u jednotlivých etnických skupin, takže například výsledky výzkumu ve Spojených státech nejsou bez výhrady použitelné v České republice.

Jelikož farmakoterapie je jedním ze základních pilířů léčby duševních poruch, byla již publikována celá řada studií v oblasti farmakogenetiky v psychiatrii.

Farmakogenetika schizofrenie

Ve dvacátém století všechny farmakogenetické studie schizofrenie, predikující terapeutickou odpověď na antipsychotika, studovaly klozapin (15). Tento lék přitahoval pozornost vědců tím, že účinkuje i u celé řady nemocných, kteří neodpovídali na předchozí antipsychotickou léčbu. Kandidátními geny byly zejména ty, na jejichž podkladě jsou syntetizovány proteiny receptorů, na které klozapin působí – D₁, D₂, D₄, 5-HT_{2A}, 5-HT₆, 5-HT₇, NMDA a presynaptických noradrenergických α₂ receptorů. Pickar a Rubinow (15) ve svém přehledu uvádějí celkem 22 prací, týkajících se genetických prediktorů léčebné odpovědi schizofrenie na klozapin. Z nich je však jen devět s pozitivním výsledkem, ostatní jsou negativní. Jako prediktor účinnosti klozapinu byla třikrát zjištěna alela His polymorfismu His452Tyr genu pro 5-HT_{2A} receptor, dvakrát alela T (tymin) polymorfismu 102T/C stejného genu. Je nutno podotknout, že uvedené studie pro-

bíhaly u různých etnických skupin, s různými dávkami léku a v některých případech za použití odlišných kritérií diagnózy schizofrenie a její responze na léčbu.

Lane et al. (10) vyšetřovali možnost genetické predikce léčebné odpovědi schizofrenie na risperidon. Genotypizovali 100 nemocných čínského etnika s akutní exacerbací schizofrenie v rámci polymorfismu 102T/C genu pro receptor 5-HT_{2A}. Risperidon byl podáván v průměrné denní dávce 4,2 mg nejdéle po dobu šesti týdnů. Terapeutická odpověď na léčbu byla hodnocena pomocí škály pozitivních a negativních příznaků (PANSS). U nemocných s genotypem C/C se projevila výraznější odpověď na risperidon, pokud jde o negativní příznaky schizofrenie, všeobecnou psychopatologii a celkové skóre PANSS. Autoři uvedli, že výskyt alely T je u Číňanů významně vyšší než u bělošské populace, což omezuje možnost zobecnění výsledků studie.

Třicet pacientů s akutní schizofrenií bylo osm týdnů léčeno olanzapinem v běžných terapeutických dávkách a geneticky vyšetřováno na polymorfismus Val158Met genu pro katechol-O-methyltransferázu (COMT), rovněž byla hodnocena jejich pracovní paměť pomocí testu N-back (1). Výskyt alely Met, která je spojena s pomalejší funkcí enzymu a tím vyšší hladinou dopaminu v prefrontální oblasti mozku, byl statisticky významně spojen se zlepšením pracovní paměti po olanzapinu.

Weickert et al. (22) dospěli k obdobnému výsledku. V této studii dvacet hospitalizovaných nemocných se schizofrenií nebo schizoafektivní poruchou bylo po dobu čtyř týdnů léčeno různými antipsychotiky (haloperidol, klopazin, olanzapin, perfenazin, quetiapin, risperidon, ziprasidon), jejich pracovní paměť byla měřena pomocí testu N-back a testu třídění wisconsinských karet (WCST). Met/Met homozygoti vykázali nejvýraznější zlepšení pracovní paměti, bez ohledu na druh podávaného antipsychotika.

Alela podmiňující syntézu antigenu HLA-B38 je statisticky významně spojena s rizikem rozvoje agranulocytózy po podání klopazinu u židovské populace trpící schizofrenií (21). Toto bylo zjištěno výzkumem u 61 nemocných, uvedený závažný hematologický nežádoucí účinek byl pozorován u 11 z nich.

Na vliv genetických faktorů souvisejících s HLA antigenním systémem v rozvoji agranulocytózy po klopazinu u schizofrenie upozornili rovněž Horáček a spoluautoři (8), když popsali simultánní rozvoj tohoto nežádoucího účinku u dvou sester – monozygotních dvojčat s první epizodou schizofrenie po devíti týdnech terapie klopazinem.

Malhotra et al. (11) sestavili přehled farmakogenetických studií týkajících se rozvoje tardivní dyskineze po antipsychotické léčbě schizofrenie ve vztahu k polymorfismu Ser9Gly genu pro dopaminový receptor D3. Z devíti prací byla statisticky významná asociace nalezena u čtyř (dvakrát u bílé rasy, jednou u židovského etnika a jednou u Číňanů). Jejich výsledky nejsou jednoznačné, poukazují však spíše na možnost nepříznivého vlivu alely, podmiňující zařazení molekuly glycinu do struktury receptoru.

Kombinace polymorfismů –759C/T genu pro serotoninový receptor 5-HT2C a –2548A/G genu pro leptin statisticky významně ovlivňuje hmotnostní přírůstek nemocných se schizofrenií, léčených antipsychotiky (20). Toto bylo zjištěno výzkumem u 73 nemocných bílé rasy s první atakou schizofrenie, kteří doposud antipsychotika neužívali. Popsaný vliv genetických faktorů byl nejvýraznější v podskupině pacientů, kteří dostávali olanzapin.

Farmakogenetika afektivních poruch

Hong et al. (7) zkoumali, zda funkční polymorfismus C-1019G promotoru genu serotoninového receptoru 5-HT1A má vztah k antidepresivnímu účinku fluoxetinu. Léčeno bylo tímto způsobem celkem 224 Číňanů s depresivní epizodou po dobu čtyř týdnů. C/C homozygoti dosahovali statisticky významně nejvíce léčebné odpovědi na fluoxetin. Tento vztah však nebyl prokázán u několika jiných polymorfismů genu souvisejících s centrálním serotoninergním systémem.

Osmdesát Japonců trpících depresivní epizodou bylo po dobu šesti týdnů léčeno milnacipranem v dávce 50 až 100 mg denně (23). Vědci hodnotili závažnost deprese dle škály Montgomeryho a Asbergové (MADRS). Pacienti byli genotypizováni s ohledem na polymorfizmy T-182C a G1287A genu pro transportér noradrenalinu. Ukázalo se, že nejvýraznější léčebná odpověď na antidepresivum je spojena s přítomností alely T prvního uvedeného polymorfismu, zatímco genotyp A/A v rámci polymorfismu druhého znamenal statisticky významné oddálení terapeutické odpovědi. Dále byl vyšetřován polymorfismus 5-HTTLPR genu pro serotoninový transportér, zde však výsledky nedosáhly statistické významnosti.

Profylaktický účinek lithia u bipolární afektivní poruchy může být ovlivněn polymorfismem genu pro serotoninový transportér (16). Skupina autorů z Polska podávala profylakticky lithium 67 nemocným s bipolární afektivní poruchou průměrně po dobu 15 let. Nedostatek léčebné odpovědi na lithium (N = 14) statisticky významně souvisel s přítomností alely S a genotypem S/S polymorfismu 5-HTTLPR promotoru genu pro serotoninový transportér. Rybakowski poukazuje na obdobné studie (17), kde přítomnost alely S byla spojena s nedostatkem léčebné odpovědi deprese na serotoninergní antidepresiva. Pomocí uvedené genotypizace by mohla být léčba poruch nálady optimalizována.

Ve studii Murphyho a spoluautorů (13) 124 ambulantních pacientů s depresivní epizodou bylo léčeno paroxetinem v dávce 40 mg denně po dobu osmi týdnů. Současně byl vyšetřován polymorfismus 102T/C genu pro serotoninový 5-HT2A receptor. Ukázalo se, že statisticky významně nežádoucími účinky paroxetinu nejvíce trpěli ti jedinci, kteří byli nositeli genotypu C/C. Zde také nejčastěji docházelo k předčasnému ukončení studie. Tato souvislost však nebyla prokázána u mirtazapinu (N = 122) podávaného po stejnou dobu v dávce 45 mg denně. Uvedený polymorfismus může měnit počet receptorů, jejich afinitu nebo následný přenos signálu. Mirtazapin na rozdíl od paroxetinu blokuje 5-HT2A receptor, čímž zamezuje účinku serotoninu na tomto místě, a příslušné nežádoucí účinky se tedy nemohou projevit.

Farmakogenetika dalších duševních poruch

Cacabelos (4) provedl studii, ve které nemocným s demencí u Alzheimerovy choroby po dobu 6 až 12 měsíců byla podávána kombinovaná léčba inhibitory acetylcholinesterázy a některým z běžných nootropik. Současně byl vyšetřován polymorfismus genu pro apolipoprotein E. Genotyp 4/4 v rámci tohoto polymorfismu byl statisticky významně spojen s nej-

méně výraznou léčebnou odpovědí, oproti tomu nejlepšší respondéry byli heterozygoti s alelou 3 a 4 současně. Významnou roli při ovlivnění léčebné odpovědi však pravděpodobně budou hrát také další geny, například pro presenilin 1 a presenilin 2.

Na etiopatogenezi závislosti na alkoholu se nejvíce podílejí proteiny vytvářející iontové kanály, neurotransmiterové receptory a enzymy ovlivňující nitrobuňkový přenos signálu (9). K nejvýznamnějším farmakům v léčbě ethylismu patří disulfiram, akamprosát a naltrexon. Jelikož podstatná část nemocných na uvedenou terapii neodpovídá, farmakogenetika závislosti na alkoholu si právě tyto léky a polymorfizmy příslušných genů vybere jako cíl výzkumných projektů.

Polymorfismus Arg219Leu genu pro serotoninový receptor 5-HT1A sice nemění vazebnou schopnost tohoto receptoru, avšak je spojen s výrazným poklesem následného převodu signálu, a tedy sníženou účinností léků na tento receptor působících (3). Jelikož agonistou 5-HT1A receptorů je mimo jiné buspiron, zde se skýtá nadějná oblast farmakogenetického výzkumu v oblasti úzkostných poruch.

Pokud jde o mentální anorexii, do současné doby nebyla publikována žádná farmakogenetická studie (19). Jelikož metaanalýza čtyř studií ukázala, že krátká alela S v rámci polymorfismu 5-HTTLPR genu pro serotoninový transportér představuje malé, ale statisticky významné riziko pro rozvoj mentální anorexie (OR = 1,38; 95 % CI 1,16–1,72) a nejčastěji předepisovanými léky v této indikaci jsou antidepresiva SSRI, uvedený polymorfismus a léková skupina se jeví jako perspektivní v budoucím farmakogenetickém výzkumu mentální anorexie (6). Další možností je studium genetických variací cytochromu P450 za účelem identifikace rychlých a pomalých metabolizérů s následnou úpravou dávky SSRI.

V oblasti budoucího farmakogenetického výzkumu dětského autismu jsou naděje vkládány do genů kódujících enzymy metabolizující kazein a gluten, jelikož porucha této látkové přeměny je pokládána za jeden z významných faktorů rozvoje onemocnění (2).

Diskuze

Autorovi tohoto článku není známo, že by farmakogenetické poznatky byly v současné době využívány v běžné klinické praxi v oboru psychiatrie kdekoli v České republice. Lze si klást otázku, proč tomu tak je?

Zejména je třeba uvést, že výsledky různých studií v této oblasti zatím nejsou natolik konzistentní, aby o ně bylo možno praktické rozhodování spolehlivě opřít. Jedinou výjimkou snad je polymorfismus 5-HTTLPR genu pro serotoninový transportér, kdy přítomnost jeho krátké alely S, nebo dokonce geno-

typ S/S vykazují trend ke komplexně nepříznivému vlivu na svého nositele v oblasti afektivních poruch – predikují častější rozvoj deprese po nepříznivých životních událostech (5), vyšší riziko sebevražedného jednání v rámci deprese a nedostatek léčebné odpovědi na serotoninergní antidepresiva. Zde však narážíme na praktické problémy. Pokud daná laboratoř musí některou z genetických vyšetřovacích metod zavádět jako novou, obvykle to trvá řadu měsíců, než je možno s vyšetřeními začít. Laboratořím z časových a ekonomických důvodů spíše vyhovuje hromadné vyšetřování zaslaných vzorků v sérii, než okamžité vyšetření vzorku jediného pacienta po jeho dodání. Sběr potřebného počtu vzorků může trvat týdny až měsíce – dle vytíženosti daného psychiatrického pracoviště. I když je pak počet zaslaných vzorků dostatečný, výsledky vyšetření jsou známy až po jednom či dvou týdnech. Mezitím je stupeň léčebné odpovědi deprese na SSRI u konkrétního nemocného již dávno prokázán klinicky. Současné podmínky pro rozšíření farmakogenetiky v oblasti běžné péče o psychiatrické pacienty tedy nejsou příznivé. Není však důvod k pesimismu – rychle narůstají naše poznatky v oblasti lidského genomu a účinků psychofarmak, vyšetřovací metody jsou stále dů-

myslnější a počítačové zpracování jejich výsledků dokonalejší. Zásadní zvrat vzhledem k praktickému využití farmakogenetiky je jen otázkou času.

Co je možno očekávat v budoucím rozvoji farmakogenetiky nejen v psychiatrii? Lze například předpokládat zdokonalování genetických vyšetřovacích metod, kdy místo jednoho polymorfismu bude možno během jednoho vyšetření stanovit kombinaci celé řady z nich, relevantních ve vztahu k dané duševní poruše a způsobu léčby (12). Se vzrůstajícím využitím těchto rozborů bude pravděpodobně klesat jejich cena, což je v tržním hospodářství obvyklý vývoj nejen v medicíně. Uspořádání farmakogenetických studií bude standardizováno se sjednocením kritérií pro vstupní diagnózu, etnickou homogenitu souboru, způsob terapie a léčebnou odpověď. Tyto studie budou prospektivní, dvojité slepé a placebem kontrolované, jejich statistická síla bude dostatečná k zamezení falešně negativního výsledku. Genetické markery budou postupně integrovány do diagnostických i terapeutických vodítek duševních poruch. Léčba poté bude více individualizována vzhledem ke genetické výbavě konkrétního nemocného včetně výběru léku a jeho dávky (18). Některé preparáty, které doposud byly považovány za obsolentní, na-

jdou „svou“ geneticky definovanou podskupinu pacientů, kde se dobře uplatní. Obecně může dojít ke změně strategie klinického farmakologického výzkumu – od hledání léku s přijatelnou bezpečností a účinností u celé populace nemocných, například s diagnózou schizofrenie, se zájem vědců přesune k vývoji vysoce účinných a bezpečných preparátů pro geneticky definované subpopulace pacientů, například s výrazným kognitivním deficitem. Genetická vyšetření částečně zvýší náklady na tyto farmakologické studie. Bude nutno řešit nové etické problémy. K těm může patřit provádění farmakogenetického výzkumu jen u „bohatých“ etnických skupin na úkor ostatních. Ve vzdálené budoucnosti se mohou farmakogenetické poznatky stát východiskem genové terapie v psychiatrii, kdy bude možno ovlivnit „nepříznivý“ polymorfismus vedoucí k selhání léčebné odpovědi.

*Práce byla podporována výzkumným záměrem
MZO 00179906.*

doc. MUDr. Ladislav Hosák, Ph.D.
Psychiatrická klinika FN
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
e-mail: hosak@lfhk.cuni.cz

Literatura

- Bertolino A, Caforio G, Blasi G, De Candia M, Latorre V, Petruzzella V et al. Interaction of COMT Val108/158 Met Genotype and Olanzapine Treatment on Prefrontal Cortical Function in Patients With Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1798–1805.
- Budnak MA. Application of genomeceuticals to the molecular and immunological aspects of autism. *Med Hypotheses* 2001; 57: 186–191.
- Bruss M, Kostanian A, Bonisch H, Gothert M. The naturally occurring Arg219Leu variant of the human 5-HT1A receptor: impairment of signal transduction. *Pharmacogenet Genomics* 2005; 15: 257–264.
- Cacabelos R. Pharmacogenomics for the treatment of dementia. *Ann Med* 2002; 34: 357–379.
- Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT Gene. *Science* 2003; 301: 386–389.
- Gorwood P. Eating disorders, serotonin transporter polymorphisms and potential treatment response. *Am J Pharmacogenomics* 2004; 4: 9–17.
- Hong CJ, Chen TJ, Yu YW, Tsai SJ. Response to fluoxetine and serotonin 1A receptor (C-1019G) polymorphism in Taiwan Chinese major depressive disorder. *Pharmacogenomics J* 2006; 6: 27–33.
- Horáček J, Libiger J, Höschl C, Borzová K, Hendrychová I. Clozapine-induced concordant agranulocytosis in monozygotic twins. *Int J Psych Clin Practice* 2001; 5: 71–73.
- Kenna GA, McGeary JE, Swift RM. Pharmacotherapy, pharmacogenomics, and the future of alcohol dependence treatment. Part 2. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61: 2380–2388.
- Lane HY, Chang YC, Chiu CC, Chen ML, Hsieh MH, Chang WH. Association of Risperidone Treatment Response With a Polymorphism in the 5-HT2A Receptor Gene. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1593–1595.
- Malhotra AK, Murphy GM, Kennedy JL. Pharmacogenetics of Psychotropic Drug Response. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 780–796.
- Morley KI, Hall WD. Using pharmacogenetics and pharmacogenomics in the treatment of psychiatric disorders: some ethical and economic considerations. *J Mol Medicine* 2004; 82: 21–30.
- Murphy GM, Kremer C, Rodrigues HE, Schatzberg AF. Pharmacogenetics of antidepressant medication intolerance. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1830–1835.
- Pickar D, Rubinow K. Pharmacogenomics of psychiatric disorders. *Trends Pharmacol Sci* 2001; 22: 75–83.
- Pickar D, Rubinow K. Pharmacogenomics of schizophrenia. In: Briley M, Sulser F. (ed.) *Molecular Genetics of Mental Disorders*. Martin Dunitz 2001: 289–305.
- Rybakowski JK, Suwalska A, Czerski PM, Dmitrak-Weglarz M, Leszczynska-Rodziewicz A, Hauser J. Prophylactic effect of lithium in bipolar affective illness may be related to serotonin transporter genotype. *Pharmacol Rep* 2005; 57: 124–127.
- Serretti A, Artioli P. The pharmacogenomics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacogenom J* 2004; 4: 233–244.
- Snyderman R, Yodanis Z. Prospective care: a personalized, preventative approach to medicine. *Pharmacogenomics* 2006; 7: 5–9.
- Strober M. The future of treatment research in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2005; 37: S90–S94.
- Templeman LA, Reynolds GP, Arranz B, San L. Polymorphisms of the 5-HT2C receptor and leptin genes are associated with antipsychotic drug-induced weight gain in Caucasian subjects with a first-episode psychosis. *Pharmacogenet Genomics* 2005; 15: 195–200.
- Valevski A, Klein T, Gazit E, Meged S, Stein D, Elizur A et al. HLA-B38 and clozapine-induced agranulocytosis in Israeli Jewish schizophrenic patients. *Eur J Immunogenet* 1998; 25: 11–13.
- Weickert TW, Goldberg TE, Mishara A, Apud JA, Kolachana BS, Egan MF et al. Catechol-O-methyltransferase val108/158met genotype predicts working memory response to antipsychotic medications. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 677–682.
- Yoshida K, Takahashi H, Higuchi H, Kamata M, Ito K, Sato K et al. Prediction of Antidepressant Response to Milnacipran by Norepinephrine Transporter Gene Polymorphism. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1575–1580.