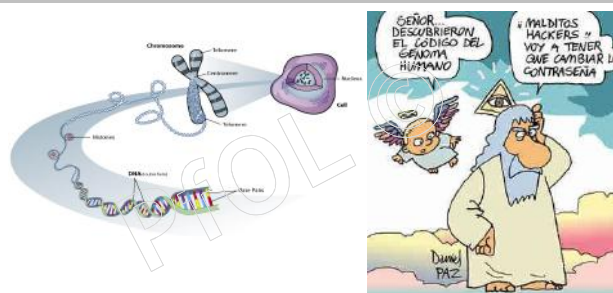


FARMACOGENÓMICA EN ESQUIZOFRENIA: ES POSIBLE PREDECIR LA RESPUESTA A LOS ANTIPSICÓTICOS?

Jorge M Tamayo, MD, BMSS

Predicción Genética de la Respuesta a los Medicamentos en Neuropsiquiatría



PFOL©2009

Variabilidad Genética

Genoma Humano

- ◆ Approx. 35,000 genes. Cada gen está compuesto de 2 copias alternativas provenientes de cada padre llamadas alelos
- ◆ Los humanos comparten el 99.8-99.9% del genoma, lo que deja un 0.1-0.2% de diferencia (3,000,000 - 6,000,000 sitios)

Polimorfismos de un Único Nucleótido (SNP)

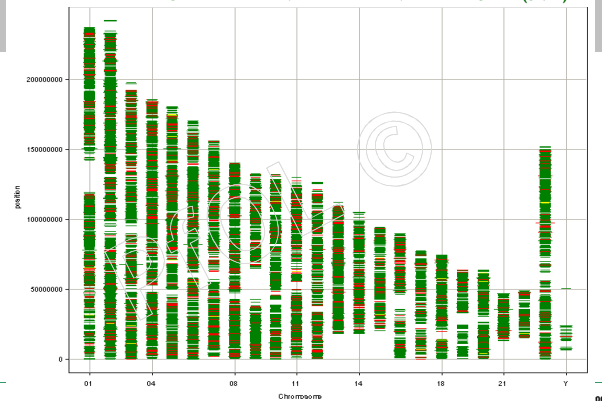
ACG TGG GCA **G**T A GAC TCA Patient 1 (Val)
 ACG TGG GCA **T**T A GAC TCA Patient 2 (Leu)

- ◆ 3 billion de pares de bases de ADN. EL SNP es el tipo de variante más común: ocurre - cada 500-1000 pares de bases
- ◆ Se han identificado más de 3 millones de SNPs
- ◆ Heredable y genéticamente estable

Ingelman-Sundberg, TIPS 2004; 25:193-200

PFOL©2009

Localización Cromosomal de Mutaciones de Nucleótido Único (SNPs)



009

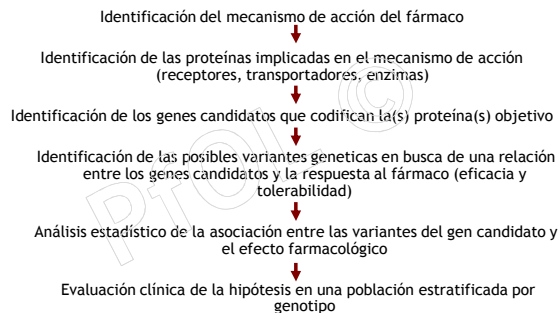
Introducción a la Farmacogenética/Farmacogenómica

- El término farmacogenética fue acuñado por Vogel en los 50s para definir la variabilidad heredada en respuesta al tratamiento farmacológico.
- La farmacogenómica es el estudio del genoma y sus productos (incluyendo el ARN y las proteínas) y su relación con el descubrimiento y desarrollo de un medicamento.
- Hasta el 50% de los pacientes en tratamiento con antipsicóticos pueden tener fallas terapéuticas con estos medicamentos.
- La identificación de las variaciones genéticas ha demostrado ser un reto mayor, en parte debido a la etiología compleja de los trastornos psiquiátricos.
- Además, el uso de cigarrillo, la dieta y factores clínicos y demográficos (género, edad) han sido descritos como factores que influyen la variabilidad en la respuesta farmacológica.

Mancana D et al. Curr Op Mol Ther 2003;5:642-649; Arranz MJ & de Leon J. Mol Psychiatry 2007;12:707-747

PFOL©2009

Pasos Involucrados en la Búsqueda de una Asociación Genómica



Pickar D, Rubinow K. Trends Pharmacol Sci, 2001; 22: 75-83

PFOL©2009

Riesgo Relativo de Heredar un Trastorno Psiquiátrico en Sujetos con Parientes de Primer Grado Afectados

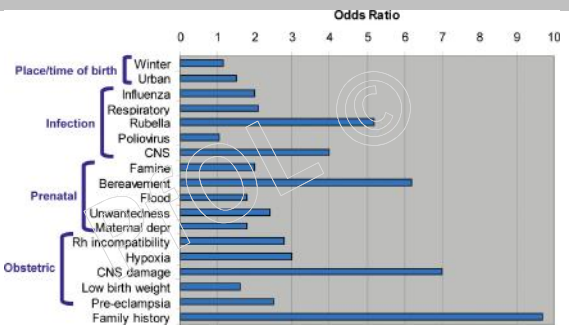
Disorder	Risk Ratio	Heritability Estimate
Mood disorders		
Bipolar disorder	7-10	0.60-0.70
Major depression	2-3	0.28-0.40
Anxiety		
All	4-6	0.30-0.40
Panic disorder	3-8	0.50-0.60
Autism	50-100	0.90
Schizophrenia	8-10	0.80-0.84
Substance dependence	4-8	0.30-0.50

La esquizofrenia es uno de los trastornos psiquiátricos de mayor heredabilidad.

Marikangas. Am J Psychiatry. Volume 160(4), April 2003:425-433

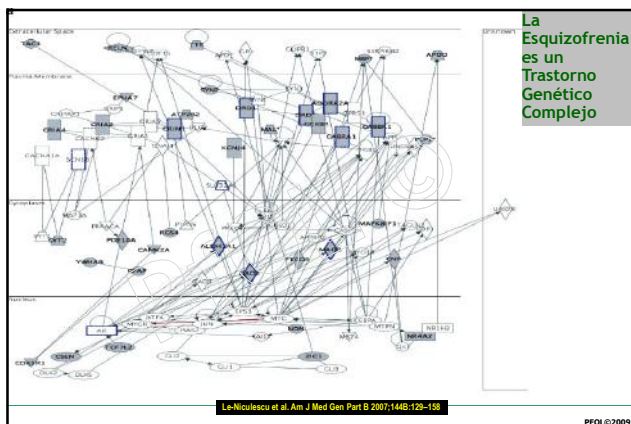
PFOL©2009

Factores de Riesgo en Esquizofrenia



Sullivan PF. PLoS Med 2005; 2(7): e12

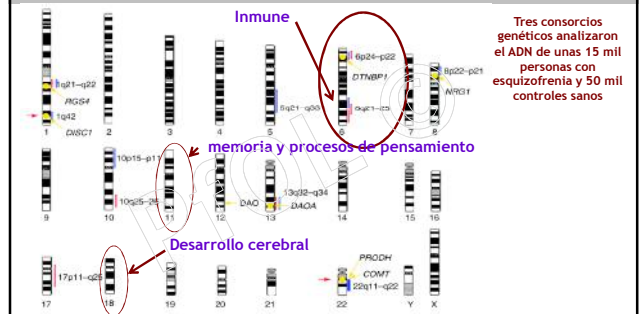
PFOL©2009



LeNiculescu et al. Am J Med Gen Part B 2007;144B:129-138

PFOL©2009

Locus Genéticos Asociados a Esquizofrenia



Owen MJ, et al. Trends in Genetics 21:518-525, 2005; International Schizophrenia Consortium, the Molecular Genetics of Schizophrenia consortium and SOENE Nature 2006

PFOL©2009

La Respuesta a los Antipsicóticos es Heredable. Estudios en Mellizos

Autores

Waddington & Youssef
Vojvoda et al.
Horacek et al.
Müller et al.
Mata et al.
Wehmeier et al.
Theisen et al.

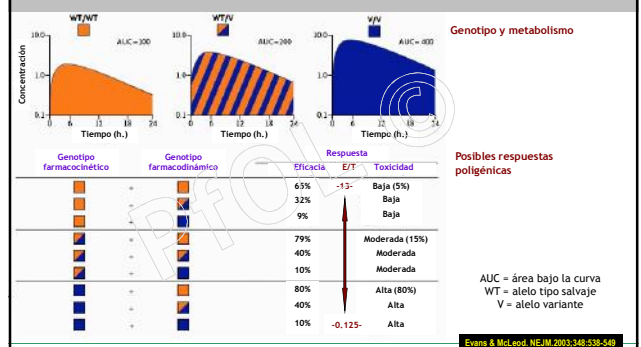
Reporte

- Concordancia en trastornos del movimiento
- Concordancia en respuesta a clozapina
- agranulocitosis con clozapina
- Tendencia en parientes de primer grado a mostrar concordancia en discinesia tardía
- Concordancia en respuesta a olanzapina
- Ganancia de peso similar con clozapina
- Similaridad en ganancia de peso con clozapina

Aranz MJ & de Leon. Mol Psychiatry 2007;12:707-747

PFOL©2009

Determinantes Poligénicos de las Respuestas a Medicamentos



Evans & McLLeod. NEJM 2003;348:538-549

PFOL©2009

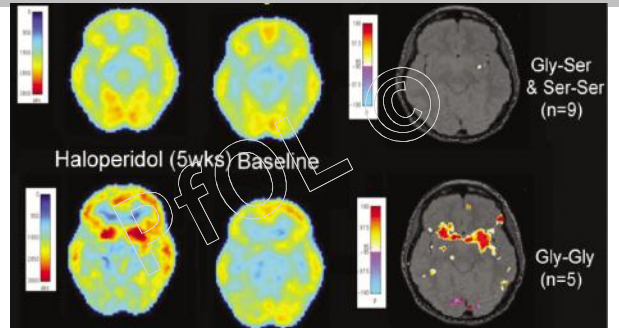
Asociaciones Significativas de Variantes Genéticas (Dopamina) y Respuesta a Antipsicóticos

Gen/SNP	Asociación	Estudios
D2 Ser311Cys	Mejor respuesta que Ser311Ser	3
141-C Ins/Del	Ins/Ins mayor respuesta que ins/Del	4
241-A/G	241-G respuesta más rápida a antipsicóticos	1
Taq I Heterocigóticos	Mayor respuesta que homocigóticos	3+, 2-
rs 2242593	Mejor respuesta a antipsicóticos	1
D3 Ser9Gly	Ser/Ser peor respuesta a atípicos que Gly/	3+, 2-
D4 repetición 48 bp	alelo repetido 5-7 veces menos respuesta que 2 repeticiones	3+, 3-
DAT1 VNTR	Sin asociación a respuesat antipsicótica	3

Arranz MJ & de Leon J. Mol Psychiatry 2007;12:707-747

PFOL©2009

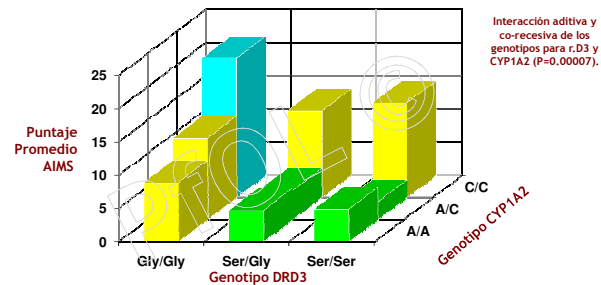
Genotipo r.D3 y Discinesia Tardía con haloperidol a las 5 Semanas (PET)



Potkin SG et al. In Lerer, B. (ed.) Pharmacogenetics of Psychotropic Drugs. 2002, Cambridge University Press

PFOL©2009

Puntajes Promedio de la Escala de AIMS en Relación al Genotipo del DRD3 y el CYP1A2



Bastille et al. Mol Psychiatry 2005;5:416-417

PFOL©2009

Asociaciones Significativas de Variantes Genéticas (Serotonina) y Respuesta a Antipsicóticos

Gen/SNP	Asociación	Estudios
5-HT1A 1019-C/G	C/C sustancial mejoría en síntomas negativos G/G empeoramiento de la depresión	1
5-HT2A 102-T/C	C/C pobre respuesta a clozapina u otros APs	2+, 7-
102-T/C	Meta-análisis = C/C pobre respuesta a clozapina OR= 1.6 (1.17-2.33) N=733 (360R/373NR)	
1438-G/A	G/G pobre respuesta a clozapina	1
A/A empeoramiento en síntomas negativos		1
His452Tyr	Tyr/Tyr pobre respuesta a clozapina	2+, 1-
	Meta-análisis = Tyr pobre respuesta a clozapina OR= 5.5 (1.07-39) N=676 (374R/302NR)	
5-HT2C Cys23Ser	Ser asociada a buena respuesta a clozapina	1+, 1-
VNTR	Alelo corto asociado a mejor respuesta a clozapina	1
759-T/C	C/- asociado a buena respuesta	1
5-HT6 267-T/C	T/T mayor respuesta a ASG	2+, 1-

Arranz MJ & de Leon J. Mol Psychiatry 2007;12:707-747

PFOL©2009

Asociaciones Significativas de Variantes Genéticas y Eventos Adversos con Antipsicóticos (1)

Gen/SNP	Asociación	Estudios
DT y SEP		
BDNF Val66Met	Asociado a DT orofacial	1
COMT 408-C/G	G/G asociado con menor riesgo de DT	1
CYP1A2	C/C mayores puntajes en la AIMS	3+, 2-
CYP2D6	MP con mayor presencia de SEP o DT	7+, 3-
D2 Taq I	No asociado a SEP o DT	2+, 2-
D2 141-C	Ins/Del no asociado a SEP	3
D2 Ser311Cys	No asociado a DT	4
D3 Ser9Gly	Gly/Gly asociado a DT	8+, 6-
	Meta-análisis confirma riesgo elevado de DT OR= 1.17 (1.01-1.37); N=1610 (695TD+, 915TD-)	
5-HT2A 102-T/C	C/C más frecuente en pacientes con DT	4+, 3-
5-HT2C Cys23Ser	Alelo Ser asociado a DT	2+, 2-

Arranz MJ & de Leon J. Mol Psychiatry 2007;12:707-747

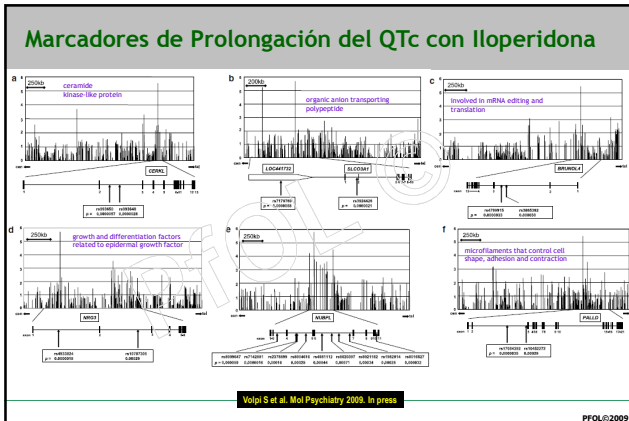
PFOL©2009

Asociaciones Significativas de Variantes Genéticas y Eventos Adversos con Antipsicóticos (2)

Gen/SNP	Asociación	Estudios
GANANCIA DE PESO		
r.α2A 1291-C/G	G/G asociado a mayor ganancia de peso	2
r.β3 Trp64Arg	No asociado a ganancia de peso	1
CYP2D6 MP *3 and *4	Mayores incrementos en IMC	1
5-HT2C 759-T/C	Alelo T protege contra ganancia de peso	6+, 2-
Leptina 2584-A/G	Sin asociación con ganancia de peso a corto plazo	1
Sindr. Neuroléptico Maligno		
D2 Taq IA	A1/- asociado a SNM	2+, 1-
D2 141-C Ins/Del	Alelo Del asociado a SNM	1
AGRANULOCITOSIS		
HLA DBQ y B38	Asociados a agranulocitosis con clozapina	3

Arranz MJ & de Leon J. Mol Psychiatry 2007;12:707-747

PFOL©2009



- ### Personalizando el Tratamiento Antipsicótico - Aplicación del Conocimiento a la Práctica Clínica
- Predicción del estado metabólico de un psicotrópico: Varios métodos rápidos para determinaciones individuales de polimorfismos metabólicos comunes están disponibles en EUA (CYP2D6 y CYP2C19).
 - Predicción de la respuesta general (ambiciosa pero posible): En el caso de clozapina, risperidona y olanzapina, una combinación de variantes en los genes para receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} y H₂ y para el transportador de serotonina pueden ayudar a predecir la respuesta en el 76% de los casos.
 - Predicción de eventos adversos: La evidencia apoya la participación de variantes de CYP1A2 y CYP2D6 en discinesia tardía, receptores 5HT_{2C} en ganancia de peso, receptores D₂ en SNM y el complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) en agranulocitosis.
- Anetz MJ & de Leon J. Mol Psychiatry 2007;12:707-747
- PFOL©2009



Cuánto Ha Cambiado la Práctica de la Prescripción en Medicina?

"Los doctores son hombres que preciben medicinas de las que conocen poco, para curar enfermedades de las que conocen menos y en seres humanos de los que no conocen nada"

- Voltaire (1694-1778)

PFOL©2009