

FARMACOLOGIE ȘI FARMACIE CLINICĂ

CZU 616.1-085.22:575.174.015.3

POLIMORFISMUL GENETIC
AL BETA-ADRENOBLOCANTELOR ȘI EFICACITATEA
ÎN PATOLOGIA CARDIOVASCULARĂ

GENETIC POLYMORPHISM
OF BETA-ADRENOBLOCKERS AND EFFECTIVENESS
IN CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

Georgel Bacinschi

Catedra de farmacologie și farmacie clinică

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova

Autor corespondent: bacinschi.george@yahoo.com

Abstract. The genetic polymorphism of beta-1-adrenoreceptors and cytochrome P-450 enzymes may determine the efficacy and harmlessness of beta-adrenoblockers in the treatment of cardiovascular disease (hypertension, ischemic heart disease, arrhythmias and heart failure). The genetic polymorphism of the ADRB1 and GRK4 genes, through G protein-coupled receptors, determines the response to drugs by influencing beta1-adrenergic receptor-mediated intracellular signaling. Most isoenzymes (CYP2D6, CYP3C9, CYP3C19, CYP3A4) involved in the metabolism of beta-adrenoblockers have genetic polymorphism, which may influence the results of treatment and the probability of adverse reactions depending on cardiovascular disease and concomitant diseases. Most isoenzymes involved in the metabolism of beta-adrenoblockers have genetic variations, which may determine the efficacy and harmlessness of these drugs. For these reasons, the study of pharmacogenetic peculiarities in the patient is considered the primary tool in the realization of personalized medicine.

Keywords: genetic polymorphism, beta-adrenoblockers, cytochrome P-450, beta-adrenoreceptors.

Rezumat. Polimorfismul genetic al beta-1-adrenoreceptorilor și enzimelor citocromului P-450 poate determina eficacitatea și inofensivitatea beta-adrenoblocantelor în tratamentul maladiilor cardiovasculare (hipertensiunii arteriale, cardiopatiei ischemice, aritmiilor și insuficienței cardiace). Polimorfismul genetic al genelor ADRB1 și GRK4, prin receptorii cuplați cu proteina G, determină răspunsul la medicamente prin influențarea semnalizării intracelulare mediată de receptorul beta1-adrenergic. Majoritatea izoenzimelor (CYP2D6, CYP3C9, Cyp3C19, CYP3A4) implicate în metabolismul beta-adrenoblocantelor prezintă polimorfism genetic, care poate influența rezultatele tratamentului și probabilitatea reacțiilor adverse în funcție de patologia cardiovasculară și maladiile concomitente. Majoritatea izoenzimelor implicate în metabolismul beta-adrenoblocantelor prezintă variații genetice, care pot determina eficacitatea și inofensivitatea preparatelor respective. Din aceste considerente studiul particularităților farmacogenetice la pacient se consideră instrumentul primordial în realizarea medicinei personalizate.

Cuvinte cheie: polimorfismul genetic, beta-adrenoblocante, citocromul P-450, beta-adrenoreceptorii.

INTRODUCERE

Progresele în genomică și tehnologii tind să exercite un impact semnificativ asupra medicinei cardiovasculare. Tratamentul maladiilor cardiovasculare, circa 10%, se efectuează în baza medicamentelor eliberate pe bază de rețetă, cu un cost peste 300 de miliarde de euro pe an în SUA. Concomitent, s-a estimat că peste 100.000 de decese în SUA în fiecare an sunt datorate reacțiilor adverse la medicamente, iar diferențele farmacogenetice în răspunsul la medicamente pot fi un factor care contribuie la aceste decese [8, 9].

Variabilitatea individuală a răspunsului la medicament, concomitent cu doza prescrisă, depinde

de mulți factori clinici și demografici, precum vârsta, sexul, funcțiile organelor, comorbiditățile, subtipurile de maladie, comedicațiile, polifarmacia, interacțiunile medicamentoase și farmacogenetica. Variația genetică poate servi drept unul dintre principalii factori determinanți ai acestei variabilități, iar majoritatea studiilor farmacogenomice se străduie să includă factori clinici și demografici nongenomici pentru descoperirea adevăratelor efecte genetice și detectarea asociațiilor genetice adevărate. O atenție tot mai mare se acordată impactului diferențelor farmacogenetice asupra efectelor clinice și reacțiilor adverse ale tratamentului medicamentos și, în special, a rolului polimorfismelor genetice al enzime-

lor metabolizante ale medicamentelor. Variabilitatea interindividuală a acțiunii medicamentelor poate fi determinată de procesele de absorbție, distribuție, metabolism, excreție, de interacțiunea cu receptorii și organele țintă. Selectarea medicamentelor și dozelor acestora la pacientul concret ține de medicina personalizată, care își propune să definească bolile mai precis, să asigure un diagnostic cât mai exact și un tratament cât mai adecvat în funcție de caracteristicile malafiei și starea individuală a pacientului [4, 10, 15].

Variabilitatea considerabilă a răspunsului la medicament între persoanele care administrează doze similare de medicament se poate exprima prin lip-

să de eficacitate la unii pacienți, supradozare și/sau toxicitate la alții. Eficacitatea unui medicament este determinată de proprietățile sale farmacocinetice (adsorbția, transportul către țesuturile țintă, metabolism și eliminare) și farmacodinamice (relația dintre concentrația și efectul medicamentului, afinitatea față de substraturi). Polimorfismele genetice ale țăintelor și căilor de metabolizare sau căilor de transport a medicamentelor pot afecta așa parametri precum aria de sub curbă concentrației (expunerea totală a organismului la medicament), tipul relației doză-efect (lipsa răspunsului la doze terapeutice) și modificarea eliminării medicamentului (figura 1) [4].

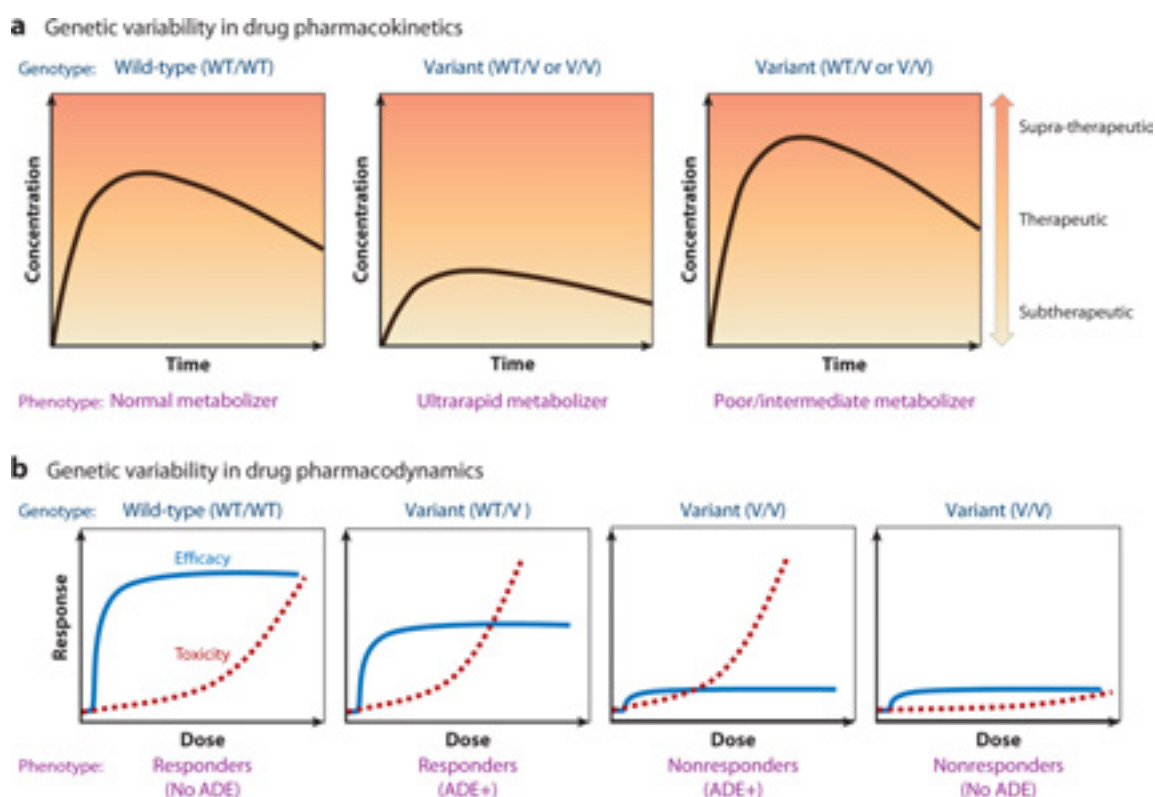


Figura 1. Efectele potențiale ale variației genetice asupra variabilității (a) farmacocineticii și (b) farmacodinamiei medicamentului [4].

(a) Deși pacienții cu alele homozigote de tip sălbatic (WT/WT) pot avea concentrații terapeutice normale ale unui medicament (metabolizatori normali), prezența unuia (WT/V) sau a două copii (V/V) de alele polimorfă (s) pot duce la concentrații subterapeutice datorate metabolismului crescut (prin urmare metabolizatori ultrarapizi) sau concentrații supaterapeutice datorate metabolismului scăzut (metabolizatori slabi/intermediari), așa cum este ilustrat de schimbarea zonei sub curbă pentru fiecare genotip. (b) Un medicament în intervalul normal de dozare terapeutică la pacienții cu alele de tip sălbatic (WT/WT) va avea un răspuns eficient, cu toxicitate scăzută sau lipsită de toxicitate și, prin urmare, nici o reacție adversă la medicament (ADE), în timp ce prezența unui exemplar de o variantă alele (WT/V) poate avea eficacitate scăzută a medicamentului, ceea ce poate duce la creșterea dozelor și a toxicității. Prezența a două copii ale variantei de alele (V/V) poate duce fie la cea mai mică sau nulă eficacitate cu riscul de toxicitate al medicamentului (de obicei legat de reacțiile adverse la medicamente) sau fără efect și fără toxicitate (de obicei observate la medicamente în care efectul terapeutic și toxicitatea sunt legate de ținta medicamentului).

MATERIALE ȘI METODE.

S-a efectuat un studiu bibliografic cu selectarea și analiza a 16 surse bibliografice științifice din bazele de date Pubmed și revistele de specialitate referitor la polimorfismul genetic al beta-1-adrenoreceptorilor și izoenzimelor citocromului P-450 (CYP2D6, CYP3C9, CYP3C19, CYP3A4) care pot determina eficacitatea și inofensivitatea beta-adrenoblocanților în tratamentul bolilor cardiovasculare.

REZULTATE ȘI DISCUȚII.

Efectele farmacogenomice continuă să atragă atenția medicilor și a oamenilor de știință, deoarece acestea pot afecta semnificativ răspunsul terapeutic al medicamentelor. Beta-adrenoblocanții (β -AB) sunt o grupă esențială în tratamentul hipertensiunii arteriale, cardiopatiei ischemice (angina pectorală, infarct miocardic), aritmiilor și insuficienței cardiace. Genele beta-adrenoreceptorilor (β -AR) sunt foarte polimorfe, care, după toate probabilitățile, afectează incidența, prognosticul și răspunsul terapeutic în bolile cardiovasculare. Polimorfismul Arg389Gly al genei β_1 -AR codifică substituția Gly cu Arg389. Studiile *in vitro* au demonstrat că polimorfismul Arg389 al genei β_1 -AR, în comparație cu Gly389, crește legarea la proteina Gs cu creșterea activității adrenergice a receptorilor. În cazul polimorfismului genei Gly389 β_1 -AR au sensibilitate scăzută la stimularea exogenă. Studiile controlate a pacienților cu insuficiență cardiacă (HF-ACTION) au demonstrat că, cu polimorfismul Arg389Arg al β_1 -AR a determinat o doză mai mare a β_1 -AB în comparație cu pacienții cu alela Gly. Polimorfismul Ser49Gly al genei β_1 -AR, cauzat de substituția adeninei cu guanină în poziția 145, determină înlocuirea glicinei cu serină la poziția 49 a proteinei receptorului. Genotipul 49GlyGly este asociat cu o frecvență cardiacă scăzută, indiferent de utilizarea β -AB. Deși, implicarea β_2 -AR în reglarea funcțiilor cardiace nu prezintă semnificație clinică, o serie de studii au demonstrat că alela Glu27 a β_2 -AR, în comparație cu varianta Gln, îmbunătățește semnificativ funcția sistolică în cazul tratamentului cu carvedilol. Polimorfismele β_1 - și β_2 -AR manifestă diferențe interetnice semnificative, care pot afecta variabilitatea clinică a reacției la β -AB. Astfel, afro-americanii s-au dovedit a fi mai puțin sensibili la β -AB, iar chinezii sunt mai sensibili la β -AB în comparație cu europenii, ceea ce necesită utilizarea unor doze mai mici de medicamente. Tratamentul pacienților cu insuficiență cardiacă poate necesita dozarea individuală a preparatelor, datorită influenței semnificative a polimorfismului genetic asupra eficacității β -AB [16].

Gena β_1 -AR a fost centrul principal al cercetării asupra factorilor determinanți genetici ai răspunsurilor la β -AB în hipertensiune și boli cardiovasculare.

Beta1-adrenoreceptorii, localizați în cord și rinichi, sunt implicați în reglarea ritmului și contractilității cardiace și tensiunii arteriale. Există două polimorfisme cu un singur nucleotid non-sinonime comune în β_1 -AR la codonii 49 (p.Ser49Gly) și 389 (p.Arg389Gly), care se află într-un puternic dezechilibru de legătură. Haplotipul Ser49-Arg389 este asociat cu un risc crescut de deces la pacienții cu boli coronariene. Polimorfismele cu un singur nucleotid a β_1 -AR Ser49Gly și Arg389Gly par, de asemenea, să moduleze tensiunea arterială și răspunsurile clinice la blocarea β_1 -AR. Pacienții hipertensivi, homozigoti pentru haplotipul Ser49-Arg389, s-au dovedit a avea reduceri mai mari ale tensiunii arteriale cu metoprolol, comparativ cu purtătorii alelelor Gly49 și/sau Gly389. Tratamentul cu atenolol la pacienții cu boli coronariene pare să elimine risc crescut de mortalitate asociat cu haplotipul Ser49-Arg389. La pacienții cu insuficiență cardiacă, genotipul Arg/Arg389 a fost asociat cu o fracție de ejeție a ventriculului stâng mai mare la tratament cu carvedilol și metoprolol și beneficii mai mari de supraviețuire cu bucindolol. Aceste date sugerează că genotipul β_1 -AR poate fi un factor determinant al răspunsului la tratament cu β -AB al hipertensiunii arteriale, al supraviețuirii la persoanele cu boli coronariene și ameliorării funcției cardiace și ale rezultatelor clinice la pacienții cu insuficiență cardiacă. Pacienții hipertensivi ce nu reușesc să obțină o reducere adecvată a TA la monoterapia β -AB, capacitatea de a prezice probabilitatea de răspuns pe baza genotipului ar avea implicații clinice importante. Astfel, β -AB ar putea fi inițiate la pacienții care se așteaptă să răspundă bine la această clasă de medicamente pe baza genotipului lor, în timp ce alte clase de preparate antihipertensive ar putea fi folosiți la cei cu răspuns slab la β -AB. Beta-adrenoblocanții ar putea fi utilizați ca terapie de primă linie pentru pacienții hipertensivi cu boli coronariene și genotipul β_1 -AR predictiv al supraviețuirii slabe. În timp ce β -AB sunt indicate în prezent la toți pacienții cu insuficiență cardiacă, genotipul β_1 -AR poate fi util la identificarea pacienților care pot obține beneficii mai mici din β -AB [3].

Frecvența hipertensiunii arteriale, a mortalității prin boală cardiacă hipertensivă, accident vascular cerebral și boală renală hipertensivă este mai mare la persoanele de origine africană decât la alte etnii. Mai multe studii au arătat că afro-americanii răspund mai puțin favorabil la monoterapie cu β -AB în comparație cu populația albă. Eficacitatea β -AB este atenuată la afro-americieni, probabil din cauza activității scăzute a reninei plasmatică și a proporțiilor mai mari de hipertensiune arterială cu nivelul scăzut al reninei. La bărbații chinezi s-a observat o micșorare mai mare a tensiunii arteriale și a eliberării de renină

plasmatică ca răspuns la propranolol, comparativ cu bărbații albi din SUA. Diferențele de populație observate ca răspuns la medicamentele antihipertensive ar putea reflecta modificări genetice ale sensibilității la blocarea β_1 -adrenoreceptorilor. Au fost raportate două polimorfisme comune nesinonime, rs1801252 (Ser49Gly) și rs1801253 (Arg389Gly), în gena β_1 -AR și se consideră a fi importante din punct de vedere funcțional pe baza studiilor *in vitro*. La pacienții hipertensivi tratați cu metoprolol, a fost observată o reducere de trei ori mai mare a tensiunii arteriale diastolice diurne la pacienții homozigoti de tip sălbatic Arg389 comparativ cu cei care au purtat alela variantei Gly389. Polimorfismul Ser49Gly a arătat o gradație a răspunsului hipotensiv, care a fost mai mare pentru purtătorii dublu de tip sălbatic homozigot (Arg389/Ser49) și neglijabilă la purtătorii dubli ai alelelor de risc (389G/49G). Frecvența mai mare a alelei Gly389 la afro-americieni în comparație cu albi ar putea fi o posibilă explicație pentru răspunsul lor redus la β -AB [4].

Evaluarea inițială a β -adrenoblocantului bucindolol, în studiul BEST, la pacienții cu insuficiența cardiacă clasele III și IV a fost dezamăgitoare și nu a atins semnificația statistică. Cu toate acestea, atunci când investigatorii au analizat răspunsul la tratament pe baza genotipului β_1 -AR, au găsit o asociere puternică cu aminoacidul în poziția 389. Homozigoții Arg389 de tip sălbatic au răspuns semnificativ mai bine decât purtătorii de polimorfism Arg389Gly la tratamentul medicamentos cu o reducere de 38% a mortalității. Răspunsul Arg389 de tip sălbatic a fost chiar mai bun decât cel raportat anterior pentru carvedilol. Comportamentul diferit al celor două variante alelice se explică prin faptul că alela de tip sălbatic este mai receptivă la stimularea agonistă decât alela variantei Arg389Gly, răspuns confirmat de alte studii care implică alte β -AB, inclusiv metoprolol și carvedilol (figura 2) [8].

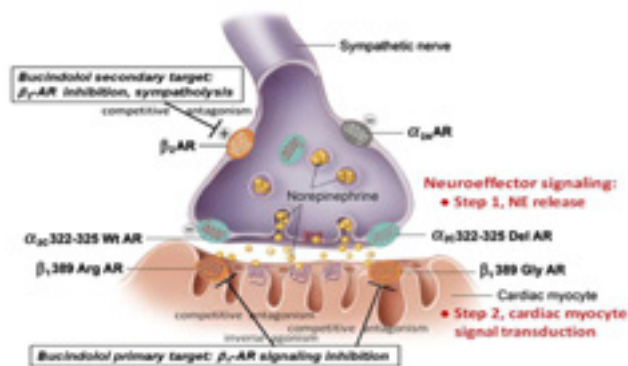


Figura 2. Jonctiune neuroefectore adrenergică cardiacă [8].

Sunt prezentați receptori adrenergici presinap-

tici (AR) care reglează eliberarea de norepinefrină (NE) și β_1 -AR postsinaptici care sunt ținta principală de transducție a semnalului NE. Receptorii α_2C reglează eliberarea NE. Un polimorfism cu funcție de pierdere a funcției (322-325 Del) produce dereglare și predispune la un grad mult mai mare de scădere a NE de către β -AB bucindolol care scade NE prin blocarea β_2 -AR presinaptici. Beta1-AR postsinaptici sunt, de asemenea, polimorfi, varianta 389Arg având o capacitate de transducție a semnalului mult mai mare, activitate constitutivă și afinitate NE decât varianta 389Gly cu funcție redusă.

Insuficiența cardiacă este un sindrom caracterizat prin procese fiziopatologice primare, care interacționează cu mecanisme fiziopatologice secundare interconectate complexe. Insuficiența cardiacă este mediată de mutații rare la gene mendeliene unice, care pe lângă polimorfisme genetice comune la gene modificatoare pot modifica istoricul natural al bolii cardiace. Polimorfismele genetice ale sistemului renină-angiotensină-aldosteron și ale sistemelor adrenergice (receptorii adrenergici β_1 și α_2) pot modifica răspunsul la terapie prin schimbarea interacțiunilor genă-genă [8].

Teoria neuroumorală a patogenezei insuficienței cardiace a definit rolul activității sistemului simpatoadrenal în progresia disfuncției și remodelării miocardului și modificarea radicală a tratamentului sindromului respectiv. Studiile experimentale și clinice au demonstrat capacitatea β -AB de a preveni remodelarea ventriculului stâng, dilatarea camerilor cordului și de a ameliora funcția contractilă a cardiomiocitelor. Utilizarea de durată a β -AB în studii experimentale a determinat o scădere a ratei apoptozei cardiomiocitelor. Studiile, privind utilizarea diferitor β -AB în tratamentul pacienților cu insuficiență cardiacă, au demonstrat că acestea reduc riscul de deces cu 22% și internările repetate cu 24%. Tratamentul cu bisoprolol, β_1 -AB fără activitate simpatomimetică intrinsecă și acțiune vasodilatatoare, timp de 2 ani a determinat o scădere a riscului de respitalizare și punctului final combinat (deces și spitalizare sau administrarea intravenoasă a diureticelor de ansă). Tratamentul insuficienței cardiace cu bisoprolol în doză de peste 5 mg a redus riscul de reinternare și unui punct final combinat în prezența polimorfismul G/A Ser49Gly (c.145A>G) al genei β_1 -AR și genotipului homozigot C (C/C) al genei Gln27Glu (c.79C>G) a β_2 -AR. Rezultatele relatate au permis să se concluzioneze că diferențele genetice congenitale ale căilor β -AR pot afecta eficacitatea bisoprololului în insuficiența cardiacă [16].

Eșecul tratamentului hipertensiunii arteriale, de rând cu respectarea insuficientă a regimului de ad-

ministrare a preparatelor, ar putea fi determinată de variabilitatea genetică interindividuală. Studiile genetice ale familiilor au arătat că ereditatea reprezintă de la 30% până la 50% din variația interindividuală a tensiunii arteriale (TA). Factorii genetici nu numai că afectează creșterea TA, ci și contribuie la variabilitatea interindividuală a răspunsului la tratamentul antihipertensiv (diuretice, β -AB, inhibitori ai ECA, BRA și BCC). Polimorfismele genetice pot influența răspunsurile medicamentelor prin gene implicate în patogeneză hipertensiunii arteriale care sunt capabile să modifice efectele medicamentelor, interacțiunile medicamente-gene, polimorfismele enzimelor de metabolizare ale medicamentelor, gene ale transportatorilor medicamentelor și gene care participă la cascade complexe și reacții metabolice. Rezultatele numeroaselor studii confirmă faptul că terapiile antihipertensive bazate pe genotip sunt cele mai eficiente și pot ajuta la evitarea apariției reacțiilor adverse majore, precum și la scăderea costurilor tratamentului [11].

Principala țintă proteică a tuturor β -AB este receptorul codificat de gena β_1 -AR. Numeroase studii au demonstrat că două polimorfisme (rs1801252: Ser49Gly și rs1801253: Arg389Gly) influențează semnalizarea intracelulară mediată de β_1 -AR. Alelele Ser49 și Arg389 au stimulat răspunsurile intracelulare la agonistii β_1 -AR, comparativ cu celelalte variante de alele. Observarea răspunsurilor diferențiale la β -AB în rândul populațiilor negre și caucaziene a pus bazele analizelor care vizează găsirea polimorfismelor asociate etniei. Studiul INVEST-GENES, care cuprindea o populație vârstnică diversă din punct de vedere etnic cu hipertensiune arterială și boală coronariană, a demonstrat că haplotipul β_1 -AR Ser49-Arg389 este asociat cu un risc considerabil de deces din toate cauzele indiferent de numărul de alele prezente (1 sau 2). Riscul de mortalitate a fost mai evident la persoanele tratate cu verapamil, dar nu și cu atenolol. Astfel, persoanele cu haplotipul Ser49-Arg389 ar trebui să primească preferențial terapia cu β -AB, deoarece a scăzut riscul de mortalitate. Rezultatele studiului de prevenire secundară a accidentelor vasculare subcorticale mici au arătat că la purtătorii alelei Gly49 a β_1 -AR, tratați cu atenolol, riscul evenimentelor cardiovasculare adverse majore a fost mai mare decât la BCC. Răspunsurile la tratamentul hipertensiunii arteriale cu metoprolol în rândul purtătorilor albi, afro-americi și hispanici ai genotipului Arg/Arg (Arg389Gly) au fost mai bune în comparație cu cele ale purtătorilor de alele Gly. Tratamentul cu carvedilol la pacienții chinezi hipertensivi cu 389Arg/Arg, a redus TA într-o măsură mai mare decât la persoanele cu alela Gly [11].

Transducția semnalului adrenergic mediată prin receptorii adrenergici și calea proteinei G are o importanță cheie pentru ajustarea rapidă la cerințele cardiovasculare crescute. Polimorfismele recepto-

rilor cuplați cu proteina G (GPCR) pot influența răspunsurile la medicamente. Studiile PEAR și INVEST au identificat polimorfismele genei GRK4, care modulează reducerea TA de atenolol și rezultatele cardiovasculare. Gena GRK4 joacă un rol în homeostazia TA prin fosforilarea GPCR-urilor, care sunt vitale pentru reglarea TA, și potențial prin β_1 -AR, țintele cheie ale β -AB. SNP-urile genei GRK4, A142V (rs1024323) și R65L (rs2960306) și SN48 A486V (rs1801058) pot manifesta polimorfisme funcționale care îmbunătățesc capacitatea GRK4 de a se lega, de a fosforila și desensibiliza GPCR-urile. S-a demonstrat că variantele GRK4 65L și 142V, precum și prezența haplotipului 65L-142V reduc în mod semnificativ răspunsurile la monoterapia cu β -AB și, de asemenea, cresc riscul de efecte adverse cardiovasculare pe termen lung. GRK4 65L și 142V sunt asociate cu răspunsuri reduse ale TA la atenolol la caucazieni și la afro-americi [11].

Un șir de gene au fost asociate cu variații interindividuale, inclusiv CYP2D6, în răspunsurile la β -AB. Variantele de disfuncției a CYP2D6 sunt asociate cu fenotipurile metabolizatorilor slabi pentru propranolol, timolol și metoprolol. Aproximativ 5-10% din populație poartă două sau mai multe alele CYP2D6 cu pierderea funcției și, prin urmare, vor avea concentrații plasmatice crescute de medicamente. Nu toate β -AB sunt metabolizate preponderant prin CYP2D6 (atenolol, nadolol, carvedilol) din care considerente disfuncția izoenzimei nu întotdeauna influențează efecte clinice. Relația echivocă cauză-efect dintre polimorfismele genetice ale CYP2D6 și răspunsul la β -AB se reflectă în avertismentul etichetei Food and Drug Administration (FDA). Astfel, eticheta pentru metoprolol tartrat afirmă că metabolismul dependent de CYP2D6 poate să aibă un efect redus sau absent asupra siguranței sau tolerabilității medicamentului. Cu toate acestea, pacienții cu insuficiență cardiacă cu disfuncția alelei CYP2D6 pot fi deosebit de vulnerabili la concentrații mari de medicamente și, prin urmare, trebuie să evite β -AB [15].

Izoenzima 2D6 (CYP2D6) a citocromului P450 constituie circa 20% din expresia enzimei hepatice și este una dintre cele mai bine studiate enzime polimorfe genetic implicate în metabolismul a circa 25% medicamente. Baza de cunoștințe farmacogenomică regroupează dovezi care demonstrează o relație causală între variantele alelice ale genei CYP2D6 și răspunsul variabil la anumite medicamente. Gena CYP2D6 este foarte variabilă, cu 100-140 de variante cunoscute. Aceste variante sunt clasificate ca grupuri funcționale, nefuncționale și cu funcție redusă pe baza efectului lor asupra activității CYP2D6, de la metabolismul slab la cel ultrarapid al substraturilor. Unele dintre aceste variante au ca rezultat o activitate redusă sau o pierdere completă a funcției, în timp ce altele determină o activitate crescută. Au

fost elaborate 3 linii directe pentru clasificarea activității metabolice a CYP2D6 în 4 fenotipuri de duse genetic: metabolizatori ultrarapizi (UM), metabolizatori extensivi sau normali (EM, NM), metabolizatori intermediari (IM) și metabolizatori slabi (PM) (figura 3). Prevalența prezisă a fenotipului CYP2D6 în funcție de genotip este estimată la 1-21%, 67-90%, 0,4-11% și 0,4-5,4%, pentru UM, EM, IM și PM respectiv, în funcție de populația studiată. Una dintre cele mai frecvente variații ale genei CYP2D6 este variația numărului de copii.

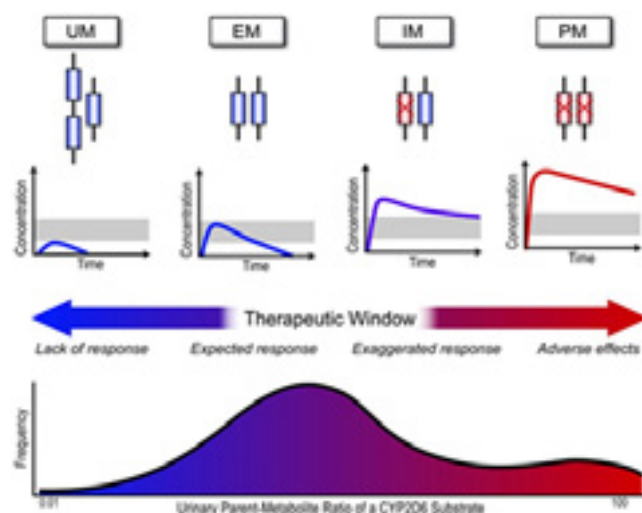


Figura 2. Grupuri de metabolizare a medicamentelor clasificate după rate de metabolism.[4]

La persoanele ale căror gene CYP2D6 sunt total pierdute (zero copii), β -AB nu pot fi metabolizate în mod eficient de către ficat. Aceste persoane aparțin grupului PM și vor avea probabil efecte adverse, iar cei care poartă mai mult de două copii ale genei CYP2D6 sau persoanele din grupul UM, medicamentele vor fi probabil metabolizate prea repede și vor

avea un efect redus. Există mari diferențe etnice în frecvența acestor variante, alele cu funcție nulă CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5, CYP2D6*6 și alele cu funcție redusă CYP2D6*41 mai frecvente la caucazieni, CYP2D6*10 (activitate scăzută) mai frecventă la asiatici și CYP2D6*17 (activitate scăzută) frecventă la persoanele cu ascendență africană, dar cu o prevalență sau absență considerabil mai scăzută în alte grupuri etnice. Duplicările genei CYP2D6 (cel puțin trei copii) cu fenotipul metabolizatorului UM sunt prezente la aproximativ 28% dintre nord-africani, etiopieni și arabi, 10% din caucazieni, 3% dintre afro-americani și 1% dintre hispanici, chinezi și japonezi. Astfel, β -AB care suferă o biotransformare mediată de CYP2D6 în metaboliti inactivi pot provoca efecte adverse la metabolizatorii PM și lipsa de eficacitate la metabolizatorii UM. În populațiile caucaziene, proporția PM este mai mare decât în alte grupuri etnice, în timp ce proporția UM este mai mare în regiunile sudice și nordice ale globului. Acțiunea sistemică și doza efectivă a medicamentelor, care sunt supuse metabolismului mediat de CYP2D6, este foarte dependentă de genotipul CYP2D6. Doza relativă eficientă poate varia de până la zece ori în diferite subgrupuri de genotipuri CYP2D6, ce poate implica un mare potențial de variabilitate a răspunsului terapeutic pentru dozele care nu sunt ajustate pentru genotip. Pentru persoanele în vârstă, unde căile secundare de eliminare sunt adesea reduse (filtrarea sau secreția renală), efectul genotip ar putea fi chiar mai pronunțat, ce va necesita ajustarea dozelor pentru a evita efecte excesive sau adverse [4, 7, 10, 12, 13].

Thomas C.D. și Johnson J.A. (2020) în cadrul studiului au analizat incidența fenotipului CYP2D6 și variantelor alelelor β_1 -AR în diferite etnii (tabel).

Tabel. Frecvența fenotipului CYP2D6 și variantelor alelelor beta-1-adrenoreceptorilor [14]

Indicatori	Populația europeană	Populația africană	Populația asiatică
Frecvența fenotipului CYP2D6			
Metabolizatori slabi (PM)	6	2	2
Metabolizatori intermediari (IM)	38	45	29
Metabolizatori normali (NM)	51	44	66
Metabolizatori ultraactivi (UM)	4	4	2
Frecvența variantelor alelelor β_1-AR			
rs1801252 (Gly49)	13	16	5
rs1801253 (Gly389)	31	37	38
GRK5			
rs2230345 (Leu41)	2	16	0

Un șir de studii au arătat o mare variabilitate farmacocinetică interindividuală care variază semnificativ la diferite β -AB. Pe baza ariei de sub curba concentrației (ASC) metoprololul, propranololul, carvedilolul și nebivololul au prezentat o variabilitate farmacocinetică mare, în timp ce bisoprololul, atenololul, sotalolul, labetalolul, nadololul și pindololul au prezentat o variabilitate mică până la moderată. O abordare mai personalizată a tratamentului pacienților poate fi obținută prin combinarea informațiilor farmacocinetice cunoscute despre variabilitate, farmacogenetică și farmacodinamică și caracteristicile pacientului, pentru a evita reacțiile adverse sau absența efectului terapeutic [1].

Studiile clinice privind eficacitatea β -AB la pacienții cu insuficiență cardiacă au demonstrat că din cei 85% doar jumătate au realizat doze țintă. Efectele adverse care limitează doza (bradicardie, hipotensiune arterială sau oboseală) sunt principalul impediment în prescrierea β -AB, iar incidența și severitatea acestora sunt probabil influențate de expunerea sistemică modificată la medicamente, secundară consumului concomitent de medicamente, stări de boală sau polimorfisme genetice. Metoprololul și carvedilolul sunt metabolizate de CYP2D6, izoenzimă extrem de polimorfă cu o variabilitate fenotipică a metabolizator (UM, EM, IM, PM), care poate fi un factor determinant al tolerabilității β -AB. Polimorfismele funcționale ale CYP2D6 sunt frecvente, cu alela scăderii funcției CYP2D6*10 prezentă la aproape 40% dintre pacienții cu ascendență asiatică și alela CYP2D6*4 nefuncțională prezentă la aproape 20% dintre pacienții cu ascendență europeană. Aceste polimorfisme, de rând cu particularitățile de evoluție a insuficienței cardiace (edem, leziuni hepatocelulare, hipoxie, majorarea citokinelor pro-inflamatorii) și a stării organismului (micșorarea citocromului hepatic P450 cu circa 40%), pot modifica dramatic farmacocinetica β -AB (creșterea cu 50% a ariei de sub curba concentrației) [5].

Proprietățile extrem de polimorfe ale CYP2D6 contribuie la variații largi între pacienți în activitatea catabolică a CYP2D6 și răspunsul la medicamente. Scorul de activitate (SA) al CYP2D6, determinat pe baza genotipului și a interacțiunilor medicamentoase (folosirea inhibitorilor CYP2D6), este utilizat pentru a atribui fenotipul CYP2D6 în conformitate cu liniile directe ale Consorțiului de implementare farmacogenetică clinică. Sistemul SA al CYP2D6 este utilizat clinic pentru a prezice fenotipul metabolizatorului CYP2D6. De exemplu, o persoană cu SA de 0 este clasificată ca un metabolizator PM fără activitate enzimatică preconizată, în timp ce o persoană

cu variație a numărului de copii CYP2D6 cu SA>2,25 i s-ar atribui fenotipul metabolizatorului UM. Pe măsură ce rezultatele testelor clinice farmacogenetice devin mai ușor disponibile, atribuirea adecvată a fenotipului CYP2D6 pe baza SA este esențială pentru a prezice în mod optim răspunsul la medicamente și pentru a adapta terapia [13].

Metoprololul, utilizat în tratamentul hipertensiunii arteriale, infarctului miocardic, insuficienței cardiace și altor boli cardiovasculare, servește ca substrat model pentru CYP2D6 prin care se compară farmacocinetica cu SA a CYP2D6 deoarece metoprololul se metabolizează 70-80% prin această izoenzimă. Mai multe studii au arătat că farmacocinetica metoprololului este influențată de fenotipul metabolizatorului determinat de genotipul CYP2D6, demonstrând în mod consecvent un efect al dozei între fenotipul CYP2D6 și disponibilitatea metoprololului. Aceste studii arată că clearance-ul metoprololului crește odată cu majorarea numărului de alele parțial sau complet funcționale. În comparație cu fenotipul CYP2D6 NM, acest lucru se traduce prin creșterea clearance-ului metoprololului la UM și scăderii la PM și IM. Variabilitatea concentrațiilor plasmatice de metoprolol prin fenotipul CYP2D6 se traduce prin diferențe farmacodinamice cu reduceri mai mari ale FCC la PM și IM comparativ cu NM, dar fără a prezenta diferențe în răspunsul la TA sau riscul de efecte adverse [13].

Metoprololul, caracterizat prin permeabilitate și solubilitate înaltă, după absorbția rapidă suferă un metabolism extins la primul pasaj hepatic cu o biodisponibilitate de 40% la metabolizatorii NM și circa 100% la metabolizatorii PM ai CYP2D6. Metoprololul se supune O-demetilării, α -hidroxilării și N-dezalcilării de către CYP2D6 și, într-o măsură mai mică, CYP2B6, CYP2C9 și CYP3A4, cu formarea, exclusiv prin CYP2D6, a α -hidroximetoprololului, metabolit farmacologic activ ce prezintă un interes clinic deosebit. Raportul α -hidroximetoprolol/metoprolol în urină este utilizat pentru fenotiparea CYP2D6. Se estimează că CYP2D6 este responsabil pentru metabolizarea a 80% metoprololul la metabolizatorii normali. În funcție de fenotipul CYP2D6, doar 1,5-12% din metoprolol administrat oral este excretat nemodificat în urină. Metoprololul este comercializat ca un amestec racemat de (R)- și (S)-metoprolol, enantiomeri cu proprietăți farmacodinamice și farmacocinetice diferite. Enantiomerul (S) s-a dovedit a fi de 33 de ori mai puternic în blocarea β 1-AR decât (R)-enantiomerul. La metabolizatorii UM și NM, dar nu și în metabolizatorii PM, aria de sub curba concentrației plasmatice-timp (ASC) la (S)-metoprolol

este semnificativ mai mare decât la (R)-metoprololului. Distribuția genotipurilor CYP2D6 variază substanțial între etnii. Astfel, 5,7% din populațiile SUA și 0,9% din Orientul Mijlociu sau Oceania s-au dovedit a fi metabolizatori PM, în timp ce prevalența metabolizatorilor UM a fost respective de 2,2% și 11,2%. Interesant este că alela CYP2D6*10 cu funcție redusă apare mai des la populațiile din Asia de Est decât alela CYP2D6*1 (42% față de 34%), ce rezultă o activitate generală CYP2D6 scăzută comparativ cu alte populații. Concomitent s-a estimat, că impactul variațiilor activității izoenzimelor CYP2B6, CYP2C9 și CYP3A4 asupra farmacocineticii metoprololului poate fi considerat neglijabile [12].

Conform fenotipurilor CYP2D6 definite de genotip, 30% pacienți au fost metabolizatori EM (NM), 55% IM și 13% PM ai metoprololului. Concentrațiile minime ale metoprololului ajustate în funcție de doză au fost semnificativ mai mari în grupurile IM (de 2 ori) și PM (6,2 ori) față de grupul EM. Determinarea FCC în timpul testului cu efort a demonstrat, că doar 35% dintre pacienții PM au atins punctul final primar comparativ cu 78% în grupul cu EM. În schimb, doza de întreținere a metoprololului, TA, capacitatea de efort, numărul de vizite la medic, frecvența și severitatea reacțiilor adverse potențiale ale metoprololului auto-raportate nu au fost semnificativ diferite între grupuri. Genotiparea CYP2D6 a demonstrat o creștere de peste 6 ori a concentrației plasmatice a metoprololului ajustat la doză la metabolizatorii PM CYP2D6 versus frecvența sau severitatea efectelor adverse auto-raportate ale medicamentului, fapt ce poate indica că astfel de metabolizatori ar putea beneficia de creșterea concentrației plasmatice în funcție de [2,7].

Se consideră că β -AB, inclusiv metoprololul, au un efect modest de scădere a TA. Rezultatele metaanalizelor indică faptul că fenotipurile genotipului CYP2D6 ar putea fi utile pentru a ghida selectarea β -AB în tratamentul hipertensiunii arteriale. S-a arătat că TA sistolică și diastolică au fost reduse mai esențial la metabolizatorii PM comparativ cu alte fenotipuri. Reducerea TA diastolice cu doar 2 mmHg poate determina o scădere a incidenței accidentului vascular cerebral cu 15%, iar o micșorare similară a TA sistolice ar micșora semnificativ incidența anuală a bolilor coronariene, accidentului vascular cerebral și insuficienței cardiace [7].

Implementarea farmacogeneticii și farmacogenomicii în cardiologie va necesita o activitate multidisciplinară între medicii asistenței medicale primare, farmacologii clinicieni, farmaciști, cardiologi, geneticieni, bioinformaticieni, medicii practicieni și

parteneri din industrie. Cuplarea seturilor de date mari la inteligența artificială și abordările de învățare automată vor oferi informații suplimentare, ce vor facilita interpretarea combinațiilor de variante necaracterizate anterior. Un model de rețea neuronală a îmbunătățit traducerea genotip-fenotip CYP2D6 din date secvențiate, care pot fi utile pentru administrarea flecainidei și propafenonei, precum și a metoprololului și altor β -AB metabolizate prin CYP2D6. Farmacogenomica va oferi o cale de înțelegere a reacțiilor adverse ce survin pe parcursul tratamentului, iar studiile farmacogenomice de siguranță ar putea fi informative și esențiale pentru medicii cardiologi [6].

CONCLUZII

Farmacogenetica și farmacogenomica reprezintă o nouă eră a medicinei personalizate indispensabilă pentru practica medicală pentru adaptarea terapiei bazate pe teste farmacogenomice ce ar salva vieți și ar îmbunătăți îngrijirea pacientului. Aplicarea farmacogeneticii în managementul maladiilor cardiovasculare va permite medicilor, inclusiv cardiologi, să comunice și să gestioneze informațiile genomice noi pentru a oferi pacientului recomandări adecvate de educație și management. Polimorfismele genelor β_1 -AR, GRK5 și citocromului P-450 CYP2D6 pot determina variabilitatea eficacității și siguranței β -AB. Metabolizatorii intermediari și slabi ai CYP2D6, spre deosebire de cei normali și ultraactivi, au concentrații plasmatice semnificativ mai mari de β -AB la o doză echivalență, ce determină o reducere mai mare a FCC sau o acțiune β -adrenoblocantă eficientă la doze mai mici decât dozele obișnuite. Eficacitatea mai mare a β -AB la pacienții cu genotipul Arg389Arg al β_1 -AR, relevant pentru efectele cardiovasculare, poate prezenta un risc mai mare de evenimente cardiovasculare în acest grup de genotip, care este compensat de terapia cu β -AB.

BIBLIOGRAFIE

1. Agesen F.N., Weeke P.E., Tfelt-Hansen P. et al. Pharmacokinetic variability of beta-adrenergic blocking agents used in cardiology. *Pharmacol Res Perspect.* 2019; e00496. doi.org/10.1002/prp2.496.
2. Anstensrud A.K., Molden E., Haug H.J. et al. Impact of genotype-predicted CYP2D6 metabolism on clinical effects and tolerability of metoprolol in patients after myocardial infarction - a prospective observational study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2020 May;76(5):673-683. doi: 10.1007/s00228-020-02832-0.
3. Cavallari L.H., Lam Y. Pharmacogenetics. In:

- DiPiro J.T. et al. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 10e. McGraw Hill; Accessed August 04, 2021. <https://accesspharmacy.mh-medical.com/Content.aspx?book=1861§ionid=146077703>.
4. De T., Park C.S., Perera M.A. Cardiovascular Pharmacogenomics: Does It Matter If You're Black or White? *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2019 Jan 6;59:577-603. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010818-021154.
 5. Luzum J.A., Sweet K.M., Binkley P.F. et al. CYP2D6 Genetic Variation and Beta-Blocker Maintenance Dose in Patients with Heart Failure. *Pharm Res*. 2017 Aug;34(8):1615-1625. doi: 10.1007/s11095-017-2104-8.
 6. Magavern E.F., Kaski J.C., Turner R.M. et al. The Interface of Therapeutics and Genomics in Cardiovascular Medicine. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021 Jun;35(3):663-676. doi: 10.1007/s10557-021-07149-3.
 7. Meloche M., Khazaka M., Kassem I. et al. CYP2D6 polymorphism and its impact on the clinical response to metoprolol: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2020 Jun;86(6):1015-1033. doi: 10.1111/bcp.14247.
 8. Mestroni L., Begay R.L., Graw S.L., Taylor M.R. Pharmacogenetics of heart failure. *Curr Opin Cardiol*. 2014 May;29(3):227-34. doi: 10.1097/HCO.0000000000000056.
 9. Micaglio E., Locati E.T., Monasky M.M. et al. Role of Pharmacogenetics in Adverse Drug Reactions: An Update towards Personalized Medicine. *Front Pharmacol*. 2021 Apr 30;12:651720. doi: 10.3389/fphar.2021.651720.
 10. Romskaug R., Wyller T.B., Straand J. et al. Prescribed Doses of CYP2D6-Metabolized Drugs and Hemodynamic Responses in Relation to CYP2D6 Genotype Among Older Patients Exposed to Polypharmacy. *Drugs Aging*. 2020 Jun;37(6):425-433. doi: 10.1007/s40266-020-00763-0.
 11. Rysz J., Franczyk B., Rysz-Górzyńska M., Gluba-Brzózka A. Pharmacogenomics of Hypertension Treatment. *Int J Mol Sci*. 2020 Jul 1;21(13):4709. doi: 10.3390/ijms21134709.
 12. Rüdeshheim S., Wojtyniak J.G., Selzer D. et al. Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling of Metoprolol Enantiomers and β -Hydroxymetoprolol to Describe CYP2D6 Drug-Genotype Interactions. *Pharmaceutics*. 2020 Dec 11;12(12):1200. doi: 10.3390/pharmaceutics12121200.
 13. Thomas C.D., Mosley S.A., Kim S. et al. Examination of Metoprolol Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Across CYP2D6 Genotype-Derived Activity Scores. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2020 Dec;9(12):678-685. doi: 10.1002/psp4.12563.
 14. Thomas C.D., Johnson J.A. Pharmacogenetic factors affecting β -blocker metabolism and response. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020 Oct;16(10):953-964. doi: 10.1080/17425255.2020.1803279.
 15. Zhou Z.. Pharmacogenomics in cardiovascular precision medicine. *J Lab Precis Med* 2020;5:30. [dx.doi.org/10.21037/jlpm-2019-cpm-05](https://doi.org/10.21037/jlpm-2019-cpm-05).
 16. Пивовар С.Н., Рудык Ю.С., Исаева А.С., Лозик Т.В., Гальчинская В.Ю., Бондарь Т.Н. Полиморфизм генов β_1 - и β_2 -адренорецепторов и эффективность бисопролола у больных с сердечной недостаточностью. *Georgian Medical News*. 2019; 10 (295): 76-84.

ID-UL ORCID AL AUTORILOR

Georgel Bacinschi

<https://orcid.org/0000-0003-0046-5943>