

DEPRESIVNI POREMEĆAJI

DEPRESSIVE DISORDERS

Farmakogenetika depresija

*Pharmacogenetics of Depressions*Neven Henigsberg¹, Vera Folnegović-Šmalc²¹Hrvatski institut za istraživanje mozga,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

10000 Zagreb, Šalata 12

²Klinika za opću i forenzičku psihijatriju i kliničku psihofiziologiju
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Psihijatrijska bolnica Vrapče

10090 Zagreb, Bolnička cesta 32

Sažetak Farmakogenetika, a posebno farmakogenomika, nove su znanstvene discipline čiji početni rezultati daju nadu da će se među bolesnicima koji boluju od depresije uspjeti prepoznati homogene skupine s obzirom na očekivani terapijski odgovor i na taj način omogućiti učinkovitije liječenje depresije.

Sasvim je jasno da je terapijski odgovor rezultat složenih genskih učinaka, a ne samo jednoga gena. Na njega utječu ne samo genski polimorfizmi nego i varijacije u ekspresiji gena i posttranslacijske modifikacije proteina pod utjecajem brojnih čimbenika kao što su doza lijeka, prehrana te interakcije s drugim tvarima unijetim u organizam. Ne valja očekivati da bi se samim farmakogenetičkim ili čak farmakogenomskim istraživanjima mogla objasniti većina varijabiliteta u terapijskom odgovoru, no ustanovljavanje uzroka čak i dijela njegova varijabiliteta koji je pod izravnim genskim utjecajem znatno bi pridonijelo pouzdanijoj procjeni očekivanog terapijskog učinka i značajnije povisilo sada nizak udio bolesnika koji povoljno odgovaraju na antidepresivnu terapiju. Veći dio varijabiliteta terapijskog odgovora bit će moguće objasniti tek daljnjim razvojem transkriptomskih i proteomskih istraživanja koja su, za sada, ipak još u fazi ranog razvoja.

Ključne riječi: farmakogenetika, antidepresivi, farmakogenomika, ljudski genom

Summary Pharmacogenetics, and particularly pharmacogenomics, are new scientific disciplines whose initial results hold promise that the homogeneous groups with respect to the expected therapeutic response will be recognized among people suffering from depression, which would enable its more efficient treatment.

It is clear that the therapeutic response is a result of complex genetic effects, and not only of one gene. Therapeutic response is affected not only by genetic polymorphisms, but also by variations in gene expression and post-translational modifications of proteins under the influence of numerous factors, e.g. dose, food, interactions with other substances. Although pharmacogenetic or even pharmacogenomic studies alone are not expected to completely elucidate the variability in the therapeutic response, the establishment of at least some causes of this variability, which is under a direct genetic influence, would significantly contribute to a more reliable assessment of expected therapeutic response and considerably increase a currently low share of patients responding to antidepressant therapies. For the most part, the variability in the therapeutic response can be explained only by further transcriptomic and proteomic research that is, currently, in the early phase of development.

Key words: pharmacogenetics, antidepressants, pharmacogenomics, human genome

Varijabilitet terapijskog odgovora u liječenju depresija

Brojna klinička istraživanja, ne samo antidepresiva nego i drugih psihoaktivnih lijekova pokazuju da postoji značajan varijabilitet u individualnome terapijskom odgovoru. To se odnosi na sva istraživanja, bez obzira na to da li se u istraživanju primarno istraživala učinkovitost lijeka, njegova podnošljivost, kvaliteta remisije ili povrata depresivnog poremećaja. Dok neki bolesnici postižu potpunu remisiju vrlo brzo tijekom terapije, kod

drugih bolesnika uz istu terapiju poremećaj dalje progredira; dok neki bolesnici nemaju nikakav neželjeni učinak lijeka, kod drugih su neželjeni učinci toliko jaki da zahtijevaju neizostavan prekid te terapije.

Nekoliko je primjera kojima se može ilustrirati izuzetan varijabilitet u odgovoru na antidepresivnu terapiju. Brojnim randomiziranim kontroliranim kliničkim istraživanjima dokazana je učinkovitost različitih skupina antidepresiva, no podudarnost u terapijskom ishodu daleko je od željene: tek kod 50-65% bolesnika kod kojih je započeta terapija antidepresivima postiže se terapijski odgovor (najčešće određen kao 50%-tno smanjenje na

Hamiltonovoj ocjenskoj ljestvici za depresiju), dok je taj odgovor u skupini bolesnika koji su dobivali placebo između 25-30% (1). To znači da od 3 do 4 bolesnika liječena antidepresivnom terapijom tek jedan bolesnik bolje odgovori na lijek nego na placebo. Ne samo da će se primijenjena antidepresivna terapija pokazati neučinkovita kod 30-40% bolesnika nego za potvrdu njezine neučinkovitosti treba čekati i do 6 tjedana (2). Drugi je primjer još očigledniji: iako postoji načelno uvjerenje da su antidepresivi učinkoviti u prevenciji suicida, metaanaliza stopa suicida kod više od 48 tisuća bolesnika u randomiziranim kliničkim istraživanjima, koja su dostavljena regulatornim vlastima u SAD-u (FDA) nije uspjela pokazati razliku između skupine koja je primala selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina, druge antidepresive i skupine koja je dobivala placebo (3).

Više je mogućih pretpostavki o razlozima tako značajnog varijabiliteta u ishodu primjene antidepresiva: naslijeđene razlike u kinetici i dinamici istraživanog lijeka, uključivanje bolesnika iz različitih dijagnostičkih potkategorija, izloženost prethodnoj terapiji antidepresivima, razlike u očuvanoj funkciji organskih sustava uključenih u kinetiku i dinamiku lijeka, druge bolesti od kojih je bolesnik bolovao uz depresiju ili usporedna terapija koju je bolesnik uzimao tijekom istraživanja. Premda i drugi čimbenici svakako pridonose varijabilitetu terapijskog ishoda, sve je više dokaza u znanstvenoj literaturi da su upravo naslijeđene razlike u farmakokinetici i farmakodinamici važan uzrok razlika u terapijskom odgovoru (4), što je predmet farmakogenetičkih i farmakogenomskih istraživanja. Brojni pokušaji za prepoznavanje kliničkih, demografskih ili bioloških osobitosti koji bi služili kao pouzdani prediktor terapijskog učinka najčešće su završavali neuspjehom. Međutim često se uočavalo da je kod članova iste obitelji koji boluju od istog poremećaja podudarnost u terapijskom učinku na isti antidepresiv znatno veća nego što bi se to statistički očekivalo (5, 6). Farmakogenetička i farmakogenomska istraživanja kojima bi se prepoznala jedna ili više genetičkih varijanti koje utječu na terapijski ishod u većem se opsegu provode tek u posljednjih desetak godina. Psihijatrijski poremećaji spadaju među češće predmete farmakogenetičkih i farmakogenomskih istraživanja, no bez obzira na to, postojeće znanje o interakciji genskih čimbenika i terapijskih odgovora još je vrlo maleno (7).

Istraživanje ljudskoga genoma

Napredak farmakogenetičkih i farmakogenomskih istraživanja tijekom posljednjih godina u značajnoj se mjeri može pripisati projektu istraživanja ljudskoga genoma. Projekt istraživanja ljudskoga genoma formalno je započeo 1990. godine, s ciljem da se u sljedećih 15 godina prepoznaju svi geni i odredi sekvenca baza parova u genomu. Napretkom tehnologije taj je cilj postignut čak i ranije te se, prema završenim istraživanjima, genom sastoji od 3,2 milijarde parova baza. Do sada je

prepoznato oko 5 milijuna jednonukleotidnih polimorfizama za koje je poznata točna lokacija u ljudskome genomu (8). Tek oko 0,1% sekvence ljudskoga genoma, odnosno 3,7 milijuna parova baza, pokazuje razliku između pojedinaca (9) koja je prisutna s učestalošću većom od 1%, dok se u ostalim slučajevima govori o mutacijama (10). Za oko 100 tisuća jednonukleotidnih polimorfizama poznati su podaci o učestalosti u najmanje dvije populacije (11).

Od više od 30 tisuća prepoznatih gena tek nekoliko tisuća njih regulira ekspresiju proteina u mozgu ili imaju neku ulogu u funkciji mozga (7).

Farmakogenetika i farmakogenomika

Iako se često pojmovi farmakogenetika i farmakogenomika upotrebljavaju s istim ciljem, među njima ipak postoji značajna razlika: dok je predmet farmakogenetike prepoznavanje razlika u jednom genu koji može utjecati na ishod primjene lijeka, predmet farmakogenomike je prepoznavanje svih razlika u genomu (haplotip) koje utječu na ishod primjene lijeka te ustanovljavanje udjela pojedinih genskih varijacija. Dok se u svakodnevnoj psihijatrijskoj kliničkoj praksi odabir lijeka ne osniva na analizi genskih osobitosti, farmakogenetika i farmakogenomika uzimaju za pretpostavku da se analizom genskog sadržaja može s većom sigurnošću unaprijed predvidjeti učinkovitost i podnošljivost lijeka u terapiji.

Molekularne farmakogenetičke studije započele su još 80-ih godina 20. stoljeća prepoznavanjem gena koji kodira debrizokvin hidrosilazu (CYP2D6) koja je uključena u metabolizam brojnih psihoaktivnih lijekova. Početne farmakogenetičke studije proučavale su utjecaj genskih varijanti enzima uključenih u metabolizam lijeka pokušavajući pronaći povezanost između genske varijante i neželjenih učinaka lijeka te povezanost genske varijante i terapijskog odgovora. Tek u posljednjih nekoliko godina započelo se s farmakogenomskim istraživanjima kojima se u čitavom genomu traže razlike koje bi bile odgovorne za razlike u terapijskom odgovoru organizma na određeni lijek.

U sljedećem su dijelu navedeni neki primjeri kojima se uspjela prepoznati genska osnova za razlike u učinkovitosti lijeka, brzini njegova djelovanja ili učestalosti neželjenih učinaka.

Primjer farmakogenetičkih istraživanja antidepresiva

Razlike u farmakokinetici su još prije 3 desetljeća prepoznate kao bitne za terapijski ishod. Osnovna je pretpostavka farmakologije da je koncentracija lijeka u ciljnom organskom sustavu ili organu odgovorna i za učinkovitost i za neželjene učinke lijeka (12). S tom je

koncentracijom međutim primijenjena doza lijeka samo do neke mjere povezana. Polimorfizam enzima koji sudjeluju u metabolizmu antidepresiva prepoznat je kao glavni uzrok varijabiliteta u kinetici lijeka. Najviše su istraživane razlike enzima citokroma P450 koji sudjeluju u metabolizmu niza antidepresiva. Za skupinu antidepresiva najznačajniji je CYP2D6 koji sudjeluje u metabolizmu tricikličkih i tetracikličkih antidepresiva te SIPPS-a. Za koncentraciju tricikličkih antidepresiva u plazmi pokazalo se da je u izravnoj korelaciji s kliničkim učinkom (13), a za razliku od SIPPS-a triciklički antidepresivi imaju uski terapijski indeks, pa je očigledno da genski uzrokovane promjene u kinetici lijeka za posljedicu imaju promjene u njegovoj kliničkoj učinkovitosti.

Kod CYP2D6 pronađeno je više od 50 genskih polimorfizama. Kod bijelaca postoji oko 7% slabih metabolizatora (13) kod kojih je, pri primjeni iste doze lijeka koji se razgrađuje u tom enzimskom sustavu, koncentracija u plazmi značajno viša nego u ostaloj populaciji. S druge strane je 1-10% tzv. ultrabrzih metabolizatora (14) koji pri uobičajenoj dozi ne postižu odgovarajuću terapijsku koncentraciju. Prema tome, valja očekivati da zbog genskih polimorfizama CYP2D6 čak i do 17% populacije depresivnih bolesnika ne postiže odgovarajuću terapijsku koncentraciju lijeka koji se metabolizira tim putem. Taj bi udio mogao biti još i veći, jer postoje naznake još i većeg odstupanja u populaciji depresivnih bolesnika (15). U slučaju ovih, genski uzrokovanih, farmakokinetičkih razlika, genotipizacija ipak nije metoda izbora, budući da je određivanje koncentracije lijeka u plazmi jednako učinkovita, a često i brža i jeftinija metoda.

Za razliku od genske osnove farmakokinetike, genska osnova farmakodinamike istraživana je tek u posljednje vrijeme.

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPPS) utječu na aktivnost serotoninskih transportera (SERT), molekula smještenih u membrani presinaptičkog neurona koje iz sinaptičke pukotine vraćaju serotonin ponovno u neuron. Osnova je serotoninske hipoteze u liječenju depresije da su SIPPSS-i učinkoviti ne zbog toga što ubrzo nakon njihove primjene djeluju na serotoninergičku transmisiju, nego zato što kroz duže vrijeme dovode do adaptivnih promjena u neurotransmisiji monoamina do koje dolazi dugotrajnijom inhibicijom ponovne pohrane serotonina. Ubrzo nakon izolacije gena za SERT prepoznat je polimorfizam u području njegova promotora (16) (SERTPR) i polimorfizam u varijabilnom broju ponavljanja tandema u području drugog introna toga gena (17). Ni jedan od ovih polimorfizama ne utječe na strukturu proteina serotoninskog transportera, ali ima značajan utjecaj na ekspresiju gena. Polimorfizam u SERTPR sastoji se u prisutnosti ili odsutnosti 44-ju parova baza, pa se govori o varijanti dugog (L) ili kratkog (S) alela. Značajno za primjenu SIPPSS-a je što taj polimorfizam utječe na razinu transkripcije gena za SERT - osnovna je aktivnost duge varijante više nego dvostruka od one kod kratke varijante. S obzirom na to da postoje razlike već i u osnovnoj aktivnosti različitih varijanti SERT, činilo se logičnim da bi taj polimorfizam SERT

mogao imati ulogu u varijabilitetu terapijskog učinka SIPPSS. U skladu s očekivanjem, nekoliko je istraživanja neovisno potvrdilo da je kratka (S) varijanta gena za SERTPR povezana sa slabijim terapijskim odgovorom na paroksetin (18), fluvoksamin (19) i citalopram (20). Prisutnost kratkog (S) alela ne samo da je povezana sa slabijim terapijskim odgovorom nego i djelovanje lijeka nastupa kasnije nego u prisutnosti dugog (L) alela. Zanimljivo je da je prisutnost kratkog alela povezana s anksioznošću koja je i prediktor lošijega terapijskog odgovora (21), a da homozigoti kratke varijante pokazuju veći rizik od nastanka depresije kod stresnih životnih događaja te su rizičniji za nastup suicidalnog ponašanja.

Istraživano je i više drugih polimorfizama za koje se pokazala povezanost s terapijskim odgovorom, no rezultati nisu potvrđeni većim brojem istraživanja: npr. polimorfizam gena za triptofan hidroksilazu, limitirajući enzim koji sudjeluje u sintezi serotonina, a rezultati upućuju da je prisutnost tzv. A-forme povezana sa sporijim odgovorom na SIPPSS (4). Polimorfizam gena za β 3 G-proteina, pri čemu homozigoti tzv. T-varijante imaju lošiji odgovor (22) i polimorfizam gena koji kodira serotoninski 2A-receptor, pri čemu je prisutnost C-alela povezana s boljim terapijskim odgovorom (23).

Očekivanja za budućnost

Farmakogenetička, a posebno farmakogenomska, istraživanja u većoj se mjeri provode tek u posljednjih nekoliko godina. Bez obzira na to što su neka istraživanja relativno pouzdano prepoznala genski čimbenik kao prediktivno značajan u odgovoru na antidepresive (npr. varijabilitet SERTPR) ukupan varijabilitet koji se uspijeva objasniti prepoznatim genskim čimbenikom je tek u rasponu od 2 do 7% (4), što je daleko od onoga koji je potreban da bi se metoda uvela u rutinsku praksu. Bez obzira na slabu mogućnost primjene, farmakogenetička istraživanja značajno pridonose razjašnjenju neurobiologije psihijatrijskih poremećaja.

Kako je utjecaj pojedinih genskih varijacija na sveukupni terapijski učinak relativno malen, nužno je istražiti utjecaj više takvih varijacija. S obzirom na to da se broj pretpostavljenih varijacija koje bi mogle utjecati na razlike u terapijskom odgovoru kreće najmanje od nekoliko stotina, veličine uzoraka na kakve smo sada navikli u kliničkim istraživanjima višestruko su ispod minimalno potrebnih. Čak i u najvećim zemljama svijeta jedva da postoje takva znanstvena središta koja bi mogla sama prikupiti dovoljno velik uzorak ispitanika. Tehnologija za istraživanje genskog varijabiliteta napreduje brzo i postaje sve dostupnija. Već i sadašnja rana iskustva pokazuju da će buduća farmakogenomska, transkriptomaska i proteomska istraživanja zahtijevati međusobnu suradnju većeg broja zemalja i znanstvenih središta te da limitirajući faktor u provođenju takvih istraživanja više nije tehnologija, nego uzorak ispitanika na kojem bi se provelo istraživanje (24).

Transkriptomski i proteomski istraživanja, premda su u manjoj mjeri već započela, svakako su istraživanja budućnosti. Cilj je transkriptomskih istraživanja prikupiti podatke o ekspresiji m-RNA. Proteomski su istraživanja posvećena određivanju koncentracija proteina koji nastaju ekspresijom gena, ali i funkcionalnim odnosima između pojedinih proteina, proteina koji nastaju ekspresijom gena i DNA te proteina i RNA. Još je novije područje metabonomika kojoj je cilj izdvajanje i kvantifikacija manjih organskih molekula u cirkulatornom i stanično-organskom sustavu (25).

Dosadašnja farmakogenetička istraživanja pridonijela su razjašnjavanju biološke podloge depresija. Prepoznavanjem biološke osnove depresija pružaju se nove mogućnosti bioloških tretmana te je očekivano pretpostaviti da

će farmakogenetička i farmakogenomska istraživanja predstavljati osnovu za razvoj budućih antidepresiva (26).

Brojna su etička i pravna pitanja povezana s farmakogenetičkim istraživanjima, a za većinu njih još ne postoji ujednačen stav. Treba li pojedinac biti obaviješten o genskim rizicima koji se prepoznaju u budućnosti, za koje se namjene može rabiti pohranjeni genski materijal, tko može pohranjivati DNA bolesnika, tko može imati pristup genskim osobitostima pojedinca, mogu li osiguravajuća društva tražiti genetičko testiranje i slična pitanja, samo su neka koja potiču nedoumicu. Farmakogenetička i farmakogenomska istraživanja osnivaju se na raspoloživosti DNA bolesnika i sva etička pitanja vezana uz genetička testiranja odnose se i na ove znanstvene discipline.

Literatura

- ANDERSON IM, NUTT DJ, DEAKIN JF. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 1993 British Association for Psychopharmacology guidelines. *British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol* 2000;14:3-20.
- DORIS A, EBMEIER K, SHAJAHAN P. Depressive illness. *Lancet* 1999;354:1369-75.
- KHAN A, KHAN S, KOLTS R, BROWN WA. Suicide rates in clinical trials of SSRIs, other antidepressants, and placebo: analysis of FDA reports. *Am J Psychiatry* 2003;160:790-2.
- SERRETTI A, LILLI R, SMERALDI E. Pharmacogenetics in affective disorders. *Eur J Pharmacol* 2002;438:117-28.
- O'REILLY RL, BOGUE L, SINGH SM. Pharmacogenetic response to antidepressants in a multigenerational family with affective disorder. *Biol Psychiatry* 1994;36:467-71.
- FRANCHINI L, SERRETTI A, GASPERINI M, SMERALDI E. Familial concordance of fluvoxamine response as a tool for differentiating mood disorder pedigrees. *J Psychiatr Res* 1998;32:255-9.
- BISHOP JR, ELLINGROD VL. Neuropsychiatric pharmacogenetics: moving toward a comprehensive understanding of predicting risks and response. *Pharmacogenomics* 2004;5:463-77.
- RIVA A, KOHANE IS. A SNP-centric database for the investigation of the human genome. *BMC Bioinformatics* 2004;5:33.
- BECQUEMONT L. Clinical relevance of pharmacogenetics. *Drug Metab Rev* 2003;35:277-85.
- ROSES AD. Pharmacogenetics. *Hum Mol Genet* 2001;10:2261-7.
- THORISSON GA, STEIN LD. The SNP Consortium website: past, present and future. *Nucleic Acids Res* 2003;31:124-7.
- PRESKORN SH, BURKE MJ, FAST GA. Therapeutic drug monitoring. Principles and practice. *Psychiatr Clin North Am* 1993;16:611-45.
- BROSEN K. Drug-metabolizing enzymes and therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Ther Drug Monit* 1996;18:393-6.
- DAHL ML, JOHANSSON I, BERTILSSON L, INGELMANSUNDBERG M, SJOQVIST F. Ultrarapid hydroxylation of debrisoquine in a Swedish population. Analysis of the molecular genetic basis. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;274:516-20.
- De LEON J, BARNHILL J, ROGERS T, BOYLE J, CHOU WH, WEDLUND PJ. Pilot study of the cytochrome P450-2D6 genotype in a psychiatric state hospital. *Am J Psychiatry* 1998;155:1278-80.
- HEILS A, MOSSNER R, LESCH KP. The human serotonin transporter gene polymorphism-basic research and clinical implications. *J Neural Transm* 1997;104:1005-14.
- OGILVIE AD, BATTERSBY S, BUBB VJ i sur. Polymorphism in serotonin transporter gene associated with

- susceptibility to major depression. *Lancet* 1996;347:731-3.
18. ZANARDI R, BENEDETTI F, Di BELLA D, CATALANO M, SMERALDI E. Efficacy of paroxetine in depression is influenced by a functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:105-7.
 19. SMERALDI E, ZANARDI R, BENEDETTI F, Di BELLA D, PEREZ J, CATALANO M. Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. *Mol Psychiatry* 1998;3:508-11.
 20. ARIAS B, CATALAN R, GASTO C i sur. Genetic variability in the promoter region of the serotonin transporter gene is associated with clinical remission of major depression after long term treatment with citalopram. Berlin: World Federation of Societies of Biological Psychiatry. *World J Biol Psychiatry* 2001;2:9S.
 21. LESCH KP, BENGEL D, HEILS A i sur. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996;274:1527-31.
 22. ZILL P, BAGHAI TC, ZWANZGER P i sur. Evidence for an association between a G-protein beta3-gene variant with depression and response to antidepressant treatment. *Neuroreport* 2000;11:1893-7.
 23. MINOV C, BAGHAI TC, SCHULE C i sur. Serotonin-2A-receptor and -transporter polymorphisms: lack of association in patients with major depression. *Neurosci Lett* 2001;303:119-22.
 24. RIETSCHEL M, KENNEDY JL, MACCIARDI F, MELTZER HY. Application of pharmacogenetics to psychotic disorders: the first consensus conference. The Consensus Group for Outcome Measures in Psychoses for Pharmacological Studies. *Schizophr Res* 1999;37:191-6.
 25. MOREL NM, HOLLAND JM, Van der GREEF J i sur. Primer on medical genomics: Part XIV: Introduction to systems biology - a new approach to understanding disease and treatment. *Mayo Clin Proc* 2004;79:651-8.
 26. OZAKI N. Pharmacogenetics of antipsychotics. *Nagoya J Med Sci* 2004;67:1-7.