

Farmacogenética de fármacos antidislipidémicos

Pharmacogenetics of hypercholesterolemia drugs

Joana Rita Chora, Mafalda Bourbon

mafalda.bourbon@insa.min-saude.pt

Unidade de Investigação e Desenvolvimento. Departamento de Promoção da Saúde e Prevenção de Doenças Não Transmissíveis, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal

Centro para a Biodiversidade, Genómica Integrativa e Funcional. Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal.

_Resumo

Doentes com dislipidemia grave necessitam de tomar medicação antidislipidémica para diminuir as concentrações elevadas de colesterol de forma a reduzirem o seu elevado risco cardiovascular. Distintos tipos e/ou doses de estatinas levam a diferentes níveis de redução dos níveis de LDL-C, mas existe uma grande variação interpessoal na resposta, que se pensa estar associada a variantes nos genes envolvidos na farmacodinâmica e farmacocinética desta classe de fármacos. Este trabalho tem como objetivo determinar a prevalência de genótipos associados a uma menor eficácia ou a um maior risco de efeitos secundários adversos no tratamento com estatinas na população portuguesa. Foram genotipados vários SNPs envolvidos no metabolismo, absorção, transporte e/ou excreção dos vários tipos de estatinas numa amostra de adultos da população portuguesa proveniente das diferentes regiões do país. A variante *SLCO1B1*5*, associada com um maior risco de desenvolver miopatia com o tratamento com simvastatina, tem uma frequência 2 vezes superior na nossa amostra do que o descrito nas bases de dados populacionais. Este fato, aliado ao grande aumento de consumo nacional de estatinas, principalmente de simvastatina, é um fator importante que deve ser considerado na tomada de decisão da prescrição de antidislipidémicos.

_Abstract

*Patients with severe dyslipidaemia need to take antidislipidemic medication to lower the high cholesterol concentrations to decrease their increased cardiovascular risk. Different types and/or dose of statins lead to different levels of LDL-C reduction, but there is a large inter-personal variation in the response, which is thought to be associated with variants in genes involved in pharmacodynamics and pharmacokinetics of this class of drugs. This work aims to determine the prevalence of genotypes associated with a lower efficacy or a higher risk of adverse side effects in the treatment with statins in the Portuguese population. Several SNPs involved in the metabolism, absorption, transport and/or excretion of the various types of statins were genotyped in a sample of adults from the Portuguese population from different regions of the country. The *SLCO1B1*5* variant, associated with an increased risk of developing myopathy on simvastatin treatment, has a frequency 2 times higher in our sample than described in the population databases. This fact, coupled with the large increase in national consumption of statins, mainly simvastatin, is an important factor that should be considered in the decision-making of the prescription of antidislipidemics.*

_Introdução

As mais recentes diretrizes de prática clínica da Sociedade Europeia de Cardiologia indicam que doentes com dislipidemia grave, definida por valores de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) superiores a 160mg/dl, devem tomar medicação antidislipidémica caso o valor de LDL-C não desça com alterações de estilo de vida ⁽¹⁾.

As estatinas são o tratamento padrão para a dislipidemia. Elas diminuem a concentração de LDL-C diminuindo a síntese de colesterol endógeno e subsequentemente aumentando os receptores de LDL à superfície da célula ⁽²⁾. A maioria dos doentes responde com 30-50% de redução de LDL-C, no entanto, há uma grande variação (10-70%), onde alguns doentes não obtêm benefício da medicação enquanto outros sofrem efeitos adversos graves ⁽³⁻⁵⁾.

Variantes nos genes que regulam a absorção, metabolismo, farmacodinâmica e mecanismos de excreção de fármacos têm sido implicados como a razão para esta variabilidade ^(3,4,6-8). No caso das estatinas, apenas uma associação fármaco-genótipo alcançou o nível de evidência mais elevado da PharmGKB ⁽⁹⁾, um repositório de conhecimento farmacogenético – simvastatina e rs4149056 no gene *SLCO1B1* (referida como *SLCO1B1*5*) com nível 1A – devido à existência de um maior risco de efeitos secundários adversos em doentes com o genótipo CC ^(10,11). A existência de efeitos secundários adversos tem sido associada com concentrações mais elevadas da estatina em circulação, no entanto maior concentração plasmática poderá também indicar que o fármaco não está a ser devidamente transportado ou metabolizado, diminuindo portanto a sua eficácia ⁽¹¹⁾. Variantes associadas com uma

menor eficácia das estatinas levam a uma menor diminuição de LDL-C ou colesterol total (CT), como é o caso do rs7412 no gene *APOE* com a atorvastatina (12) (nível de evidência 2A na PharmGKB (9)) e do rs2032582 no gene *ABCB1* com a sinvastatina (13) (nível 2A (9)), atorvastatina (14) (nível 3 (9)) e pravastatina (12) (nível 3 (9)).

_Objetivo

Determinar a prevalência de alelos de risco em vários genes envolvidos nas vias metabólicas e de transporte de estatinas, incluindo genótipos de variantes farmacogenéticas relevantes para a eficácia das estatinas.

_Material e métodos

O estudo e_COR (Prevalência de fatores de risco cardiovascular na população portuguesa) é um estudo nacional que foi desenhado com o objetivo de estimar a prevalência dos principais fatores de risco cardiovascular na população portuguesa. Participaram 1688 adultos, com idades entre os 18 e 79 anos, provenientes das regiões Norte, Centro, Lisboa, Alentejo e Algarve (15).

Para este estudo foi estudada uma subamostra de 738 indivíduos do estudo e_COR tendo esta amostra sido genotipada utilizando o microarray SEQUENOM para vários SNPs farmacogenéticos. Foram selecionados SNPs com maior evidência de associação a um maior risco de efeitos secundários adversos, menor eficácia da estatina e/ou diferenças de concentração do fármaco no plasma.

_Resultados e discussão

Os resultados da genotipagem da amostra do estudo e_COR para os SNPs associados com alterações na farmacodinâmica ou farmacocinética das estatinas encontram-se descritos no quadro 1. O(s) genótipo(s) “em risco” para os efeitos descritos estão assinalados a vermelho e, para cada efeito, está indicado o nível de evidência da PharmGKB e o tipo de estatina específico a que se refere.

A maior parte dos SNPs foram identificados com frequências semelhantes às descritas nas bases de dados populacionais (*1000 genomes*, www.internationalgenome.org/ (16), *Exome Variant Server*, <http://evs.gs.washington.edu/EVS/> (17) e *Exome Aggregation Consortium*, <http://exac.broadinstitute.org/> (18)), exceto rs4149056 no gene *SLCO1B1*, onde o alelo de risco C é duas vezes mais frequente na amostra da população portuguesa. O gene *SLCO1B1* codifica um transportador hepático responsável pelo transporte da maioria das estatinas para o fígado (3). O alelo C no rs4149056 (referido como variante *5) interfere com a localização da proteína transportadora na membrana plasmática, resultando numa diminuição da entrada das estatinas para o hepatócito e consequentemente numa menor redução da concentração de LDL-C em circulação (19). Os valores mais elevados das estatinas em circulação estão por sua vez relacionados com o risco de miopatia e, nos casos mais graves, rabdomiólise (11).

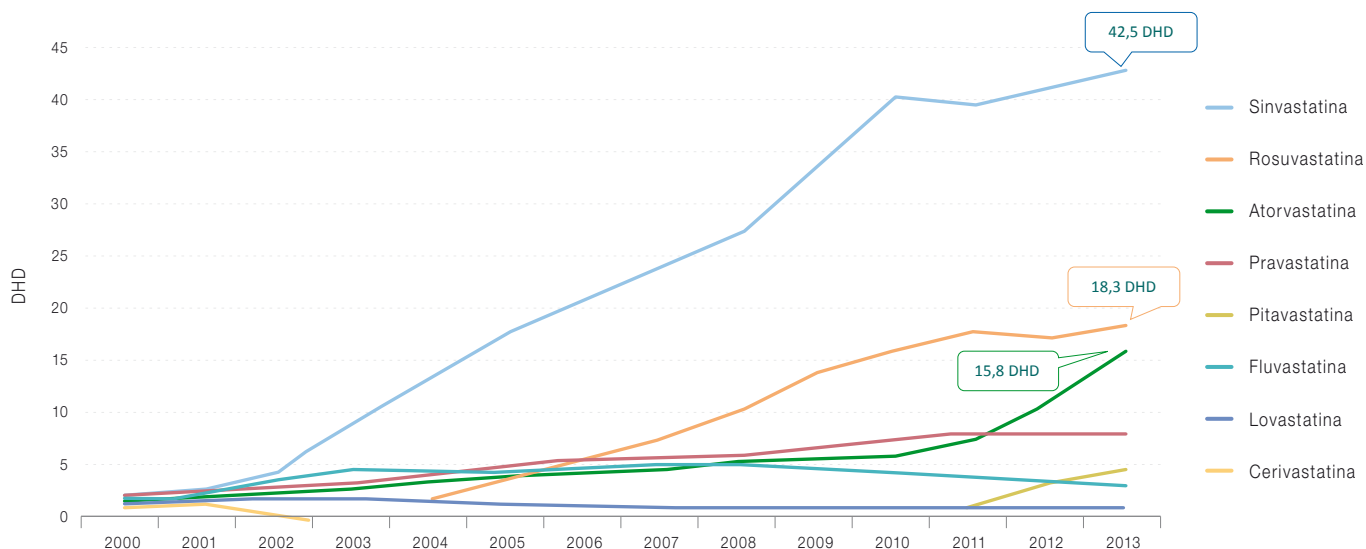
O consumo de medicação antilipidémica em Portugal sofreu um aumento de mais de 500% em apenas 10 anos (20), e, no caso das estatinas, esse aumento foi de quase 800%. Das estatinas comercializadas em Portugal, a sinvastatina é 2-3 vezes mais utilizada que a rosuvastatina ou a atorvastatina (gráfico 1) (21). Este facto será devido principalmente às normas de orientação clínica da Direção-Geral da Saúde que indicam que deverá ser privilegiado o tratamento inicial com sinvastatina em pessoas com risco cardiovascular moderado a muito alto (22). O efeito da variante *SLCO1B1**5 parece ser específico ao tipo de estatina, sendo mais forte com a sinvastatina e a atorvastatina, seguidas da fluvastatina, pravastatina e rosuvastatina (23).

Quadro 1: Genótipos identificados na amostra do estudo e_COR (15).

SNP	Gene	MAF	Genótipo	N	%	Freq. alélica	Efeito associado ao tipo de estatina específico e nível de evidência (9)		
							Efeitos secundários adversos	Concentração do fármaco	Eficácia do fármaco
rs4149056	SLCO1B1	C=0.129 (ExAC) C=0.088 (1K G) C=0.115 (ESP)	TT	553	75,1	0,791	1A - Sinvastatina – maior risco de desenvolver miopatia 2A - Cerivastatina – maior risco de desenvolver rabdomiólise 3 - Atorvastatina – maior risco de eventos adversos compostos, mas não um maior risco de mialgia	2A - Rosuvastatina - concentrações plasmáticas de rosuvastatina mais elevadas 2A - Pravastatina - concentrações plasmáticas de pravastatina mais elevadas 3 - Atorvastatina - concentrações plasmáticas de atorvastatina mais elevadas	3 - Pravastatina - menor redução de CT
			CT	59	8,0	0,209			
			CC	124	16,9				
rs7412	APOE	T=0.072 (ExAC) T=0.075 (1K G) T=0.066 (ESP)	CC	1375	87,9	0,938	--	--	2A - Atorvastatina - menor redução de LCL-C
			CT	185	11,9	0,062			
			TT	5	0,3				
rs2032582	ABCB1	T=0.037 (ExAC) A=0.334 (1K G) A=0.322 (ESP)	TT	99	13,5	0,378	3 - Simvastatina – maior risco de desenvolver mialgia em doentes com FH 3 - Atorvastatina – maior risco de lesão hepática induzida por fármacos	--	2A - Simvastatina – menor redução de CT 3 - Pravastatina - menor redução de LDL-C 3 - Atorvastatina - menor redução de LDL-C
			TA	12	1,6	0,020			
			AA	0	-				
			TG	346	47,0	0,602			
			GG	261	35,5				
AG	18	2,5							
rs20455	KIF6	G=0.418 (ExAC) A=0.460 (1K G) A=0.499 (ESP)	TT	289	39,3	0,627	--	--	2B - Atorvastatina - menos provável que beneficiem de tratamento com atorvastatina 2B - Pravastatina - menos provável beneficiar de tratamento com pravastatina 3 - Atorvastatina ou pravastatina - resposta menor ao tratamento
			TC	343	46,7	0,374			
			CC	103	14,0				
rs17238540	HMGCR	G=0.036 (1K G)	TT	684	92,9	0,959	--	--	3 - Pravastatina – menor redução de LDL-C e CT 3 - Sinvastatin - menor redução de LDL-C
			GT	43	5,8	0,041			
			GG	9	1,2				
rs1057868	POR	T=0.364 (ExAC) T=0.286 (1K G) T=0.237 (ESP)	CC	0	-	0,404	--	--	3 - Atorvastatina – menor redução de CT e LDL-C em doentes com FH
			CT	459	80,8	0,596			
			TT	109	19,2				
rs1045642	ABCB1	A=0.497 (ExAC) A=0.395 (1K G) A=0.423 (ESP)	TT	159	21,7	0,464	--	--	3 - Atorvastatina – menor redução de LDL-C ou CT 3 - Sinvastatina – menor redução de CT
			TC	362	49,4	0,536			
			CC	212	28,9				
rs776746	CYP3A5	T=0.379 (1K G)	GG	37	7,68	0,378	--	3 - Sinvastatina - concentrações plasmáticas mais elevadas e uma depuração reduzida da sinvastatina	3 - Atorvastatina - resposta reduzida ao tratamento 3 - Lovastatina – menor redução de CT
			GA	290	60,17	0,622			
AA	155	32,16							
rs1057910	CYP2C9	C=0.064 (ExAC) C=0.049 (1K G) C=0.048 (ESP)	AA	626	87,31	0,937	--	3 - Fluvastatina - concentrações plasmáticas de fluvastatina mais elevadas	--
			AC	91	12,69	0,064			
			CC	0	-				
rs1128503	ABCB1	A=0.458 (ExAC) A=0.416 (1K G) A=0.358 (ESP)	TT	117	15,85	0,400	3 - Sinvastatina – maior risco de desenvolver mialgia em doentes com hipercolesterolemia	--	3 - Sinvastatina - menor redução de LDL-C e CT em doentes com hipercolesterolemia
			TC	357	48,37	0,600			
			CC	264	35,77				

ExAC - Exome Aggregation Consortium (17); 1K G - 1000 genomes (15); ESP - Exome Variant Server (16); CT - colesterol total; LDL-C - colesterol de lipoproteína de baixa densidade; FH - Hipercolesterolemia familiar; MAF - minor allele frequency.

Gráfico 1: ↘ Evolução da utilização das estatinas em Portugal, 2000-2013.



Fonte: INFARMED, 2014 ⁽²⁰⁾. DHD - dose média diária por 1000 habitantes por dia.

_Conclusões

A elevada frequência do alelo de risco *SLCO1B1*5* na população portuguesa é um fator importante a considerar na prescrição de medicação antidislipídica, não só por poder levar a uma menor eficácia como também a um aumento de efeitos secundários músculo-esqueléticos adversos. Este facto é ainda mais relevante uma vez que simvastatina é a estatina mais utilizada no país e é a que está associada a um risco de efeitos secundários mais graves e a uma menor eficácia.

Referências bibliográficas:

- (1) Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al.; Authors/Task Force Members. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999-3058.
- (2) Shahabi P, Dubé MP. Cardiovascular pharmacogenomics; state of current knowledge and implementation in practice. *Int J Cardiol*. 2015;184:772-95.
- (3) Johnson JA, Cavallari LH. Pharmacogenetics and cardiovascular disease - implications for personalized medicine. *Pharmacol Rev*. 2013;65(3):987-1009. <https://doi.org/10.1124/pr.112.007252>
- (4) Kellick KA, Bottorff M, Toth PP; The National Lipid Association's Safety Task Force. A clinician's guide to statin drug-drug interactions. *J Clin Lipidol*. 2014;8(3 Suppl):S30-46.
- (5) Musunuru K, Roden DM, Boineau R, et al. Cardiovascular pharmacogenomics: current status and future directions-report of a national heart, lung, and blood institute working group. *J Am Heart Assoc*. 2012;1(2):e000554. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3487365/
- (6) Voora D, Ginsburg GS. Clinical application of cardiovascular pharmacogenetics. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(1):9-20. Review. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.01.067>
- (7) Kajinami K, Takekoshi N, Brousseau ME, et al. Pharmacogenetics of HMG-CoA reductase inhibitors: exploring the potential for genotype-based individualization of coronary heart disease management. *Atherosclerosis*. 2004;177(2):219-34.
- (8) DeGorter MK, Tirona FG, Schwarz UJ, et al. Clinical and pharmacogenetic predictors of circulating atorvastatin and rosuvastatin concentrations in routine clinical care. *Circ Cardiovasc Genet*. 2013;6(4):400-8. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.113.000099>
- (9) Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, et al. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92(4):414-7. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3660037/
- (10) Brunham LR, Lansberg PJ, Zhang L, et al. Differential effect of the rs4149056 variant in *SLCO1B1* on myopathy associated with simvastatin and atorvastatin. *Pharmacogenomics J*. 2012;12(3):233-7. Epub 2011 Jan 18.
- (11) SEARCH Collaborative Group. *SLCO1B1* variants and statin-induced myopathy--a genome-wide study. *N Engl J Med*. 2008;359(8):789-99. www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0801936
- (12) Mega JL, Morrow DA, Brown A, et al. Identification of genetic variants associated with response to statin therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(9):1310-5. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.188474>
- (13) Becker ML, Visser LE, van Schaik RH, et al. Common genetic variation in the *ABCB1* gene is associated with the cholesterol-lowering effect of simvastatin in males. *Pharmacogenomics*. 2009;10(11):1743-51.
- (14) Rebecchi IM, Rodrigues AC, Arazi SS, et al. *ABCB1* and *ABCC1* expression in peripheral mononuclear cells is influenced by gene polymorphisms and atorvastatin treatment. *Biochem Pharmacol*. 2009;77(1):66-75. Epub 2008 Sep 21.
- (15) Bourbon M, Alves, AC, Rato Q. Prevalência de fatores de risco cardiovascular na população portuguesa: divulgação de interesse público, introdução e metodologia. Lisboa: INSA, 2016 (no prelo).
- (16) 1000 Genomes Project Consortium. An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. *Nature*. 2012;491(7422):56-65. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3498066/

artigos breves_ n. 4

- (17) NHLBI Exome Sequencing Project (ESP). Exome Variant Server [Em linha]. Seattle, WA: University of Washington. Disponível em: <http://evs.gs.washington.edu/EVS/>. [consult. 1/1/2016].
- (18) Exome Aggregation Consortium (ExAC). ExAC Browser (Beta) [Em linha]. Cambridge, MA: Broad Institute. Disponível em: <http://exac.broadinstitute.org>. [consult. 1/6/2016]
- (19) Pasanen MK, Neuvonen M, Neuvonen PJ, et al. SLCO1B1 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of simvastatin acid. *Pharmacogenet Genomics*. 2006;16(12):873-9.
- (20) Furtado C. Medicamentos do aparelho cardiovascular: uma análise dos padrões de utilização e despesa em Portugal Continental entre 2000 e 2011. Lisboa: INFARMED-Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, 2012. www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Relatorio_ApCardiovascular.pdf/96b42ac9-2e4e-4992-91a5-b6de3e0c25a4
- (21) Furtado C, Oliveira R. Estatinas: utilização, despesa e variações regionais e internacionais entre 2000 e 2013.; Lisboa: INFARMED-Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, 2014. www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Rel_estatinas_102014.pdf/f89db5dd-a959-4cc6-a3f4-217027c4a0fd
- (22) Direção-Geral da Saúde. Norma nº 019/2011, de 28/09/2011 (atualiz. 11/05/2017). Abordagem terapêutica das dislipidemias no adulto. www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0192011-de-28092011.aspx
- (23) Niemi M, Pasanen MK, Neuvonen PJ. Organic anion transporting polypeptide 1B1: a genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake. *Pharmacol Rev*. 2011;63(1):157-81. <https://doi.org/10.1124/pr.110.002857>