

# GENOMICA Y NUEVAS PERSPECTIVAS DE LA TERAPIA ANTIDEPRESIVA

HERNAN SILVA I.  
CLINICA PSIQUIATRICA UNIVERSITARIA  
FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CHILE





# Genómica y Nuevas Perspectivas de la Terapia Antidepresiva

---

- Genómica y Tratamiento de la Depresión
- Genómica y Farmacocinética de Antidepresivos
- Genómica y Farmacodinámica de Antidepresivos
- Conclusiones



# Genómica y Trastornos Psiquiátricos

---

- Desde la secuenciación completa del genoma humano los estudios genómicos en psiquiatría han aumentado de modo exponencial
- Se espera que la genómica modifique sustancialmente el modo como concebimos y tratamos los trastornos mentales
- Los primeros aportes al tratamiento provienen de los estudios de farmacogenómica



# Farmacogenómica y Terapia Antidepresiva

---

- Con todos los antidepresivos la respuesta no supera el 60 a 70%
- Muchos pacientes no responden o no toleran el tratamiento con antidepresivos
- Actualmente el tratamiento es por ensayo – error
- La farmacogenómica abre la posibilidad de una medicina personalizada



# Farmacogenómica y Terapia Antidepresiva

---

- Los factores genéticos contribuyen de modo importante a la respuesta antidepresiva (antecedentes familiares de respuesta)
- Farmacocinética: absorción, distribución, metabolismo y eliminación
- Farmacodinámica: interacción con receptores y transportadores y con procesos post-sinápticos

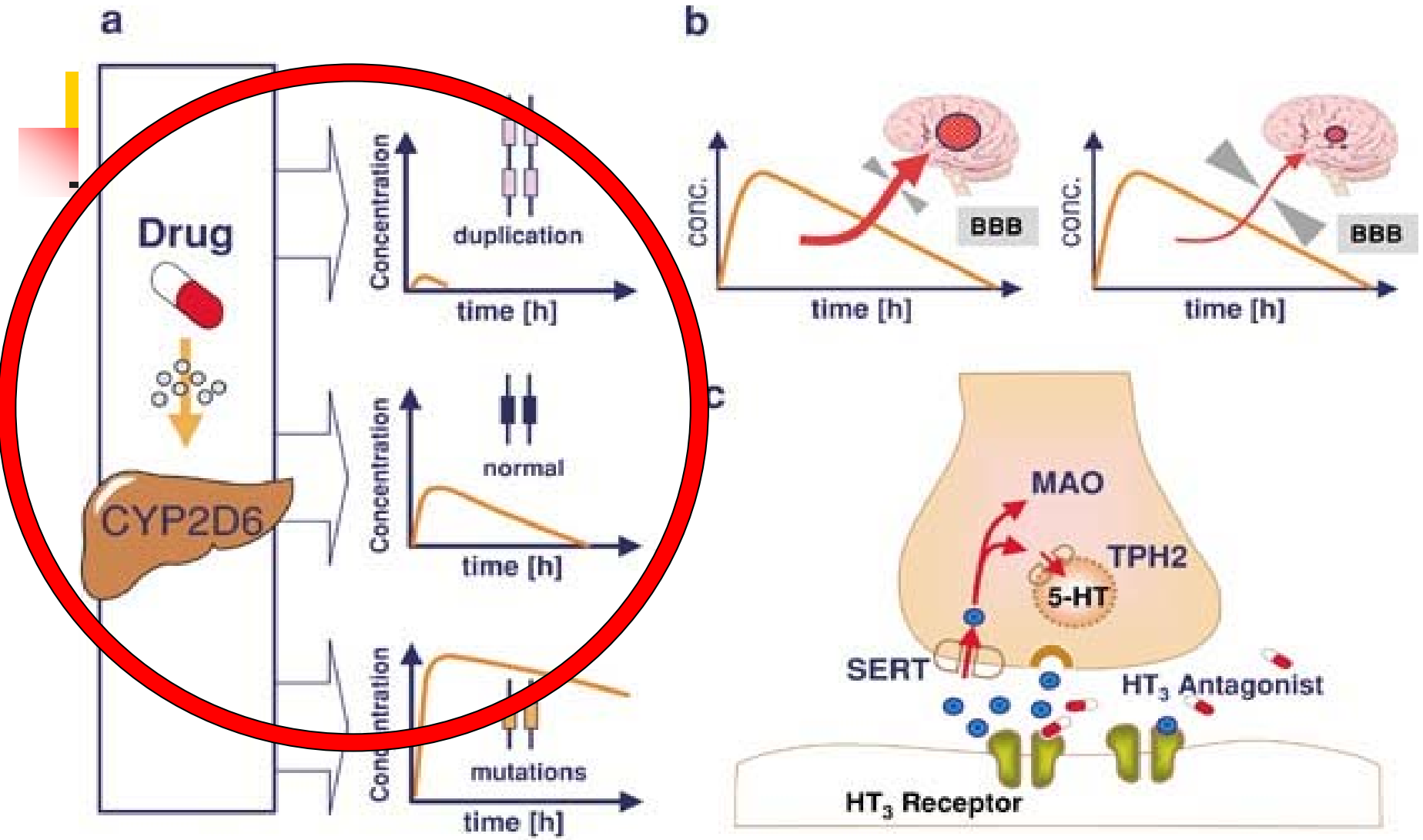


# Genómica y Nuevas Perspectivas de la Terapia Antidepresiva

---

- Genómica y Tratamiento de la Depresión
- Genómica y Farmacocinética de Antidepresivos
- Genómica y Farmacodinámica de Antidepresivos
- Conclusiones

# FENOTIPO DE LA RESPUESTA A FARMACOS: RESUMEN



Eichelbaum M, et al. 2006.  
Annu. Rev. Med. 57:119–37



# METABOLISMO

---

- El metabolismo fase I (hidroxilación, desmetilación) de muchos fármacos es efectuado por enzimas del citocromo P450 (CYP)
- Se encuentran en hepatocitos, intestino, riñón, pulmón, piel y cerebro
- Polimorfismos genéticos de CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6 afectan el metabolismo de 20-30% de los fármacos de uso clínico
- Más de 70 alelos descritos para CYP2D6, 15 codifican para enzima inactiva o ausente, otras implican duplicación del gene



# Tipos de Metabolizadores

---

- Ultra-rápidos: tienen más de dos alelos funcionales
- Extensivos (o normales): tienen los dos alelos funcionales
- Intermedios: tienen un alelo defectuoso
- Pobres (o lentos): tienen dos alelos inactivos



# CYP2D6

---

- Metaboliza muchos antidepresivos tricíclicos: imipramina, nortriptilina, maprotilina, doxepina, trimipramina, desipramina, clomipramina
- Metaboliza ISRS como fluoxetina y paroxetina. Otros ISRS dependen más de CYP2C19
- Metabolizadores rápidos requieren 140-180% de la dosis normal, los metabolizadores lentos 28-60%
- 40-50% de los usuarios de antidepresivos y antipsicóticos pueden tener importantes alteraciones farmacocinéticas por polimorfismos de CYP2D6

# Dosis Antidepresivos CYP2D6

ANTID.	DOSIS	M.U.R	M.E.	M.I.	M.P.
Desipr	50 (10-100)	260%	130%	80%	20%
Fluox	20 (20-60)		110%	90%	70%
Fluvox	100		110%	100%	90%
Mians	30 (20-70)	300%	110%	90%	70%
Parox	20 (30)		110%	90%	70%
Venlaf	150 (20-225)		130%	80%	20%

# Major human polymorphic variant *CYP2D6* alleles and their global distribution

Allele frequency (%)

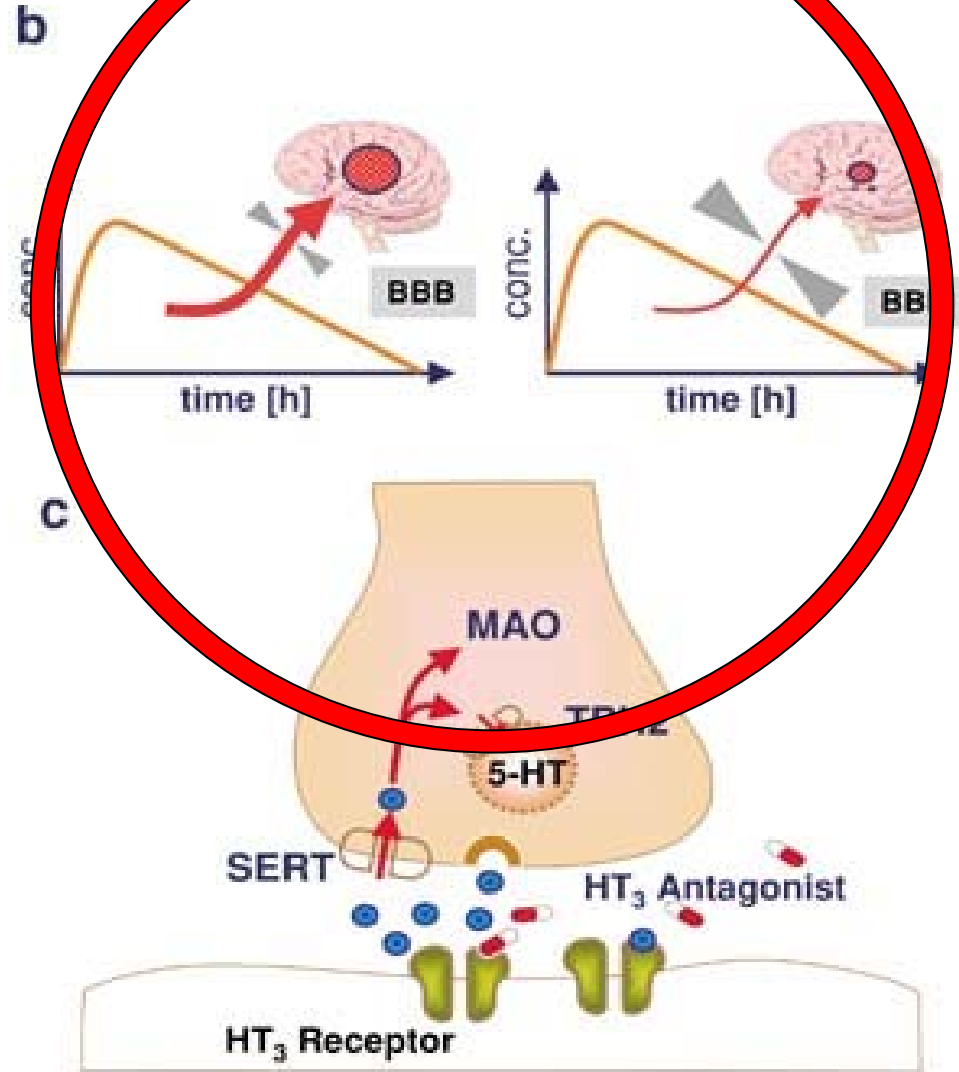
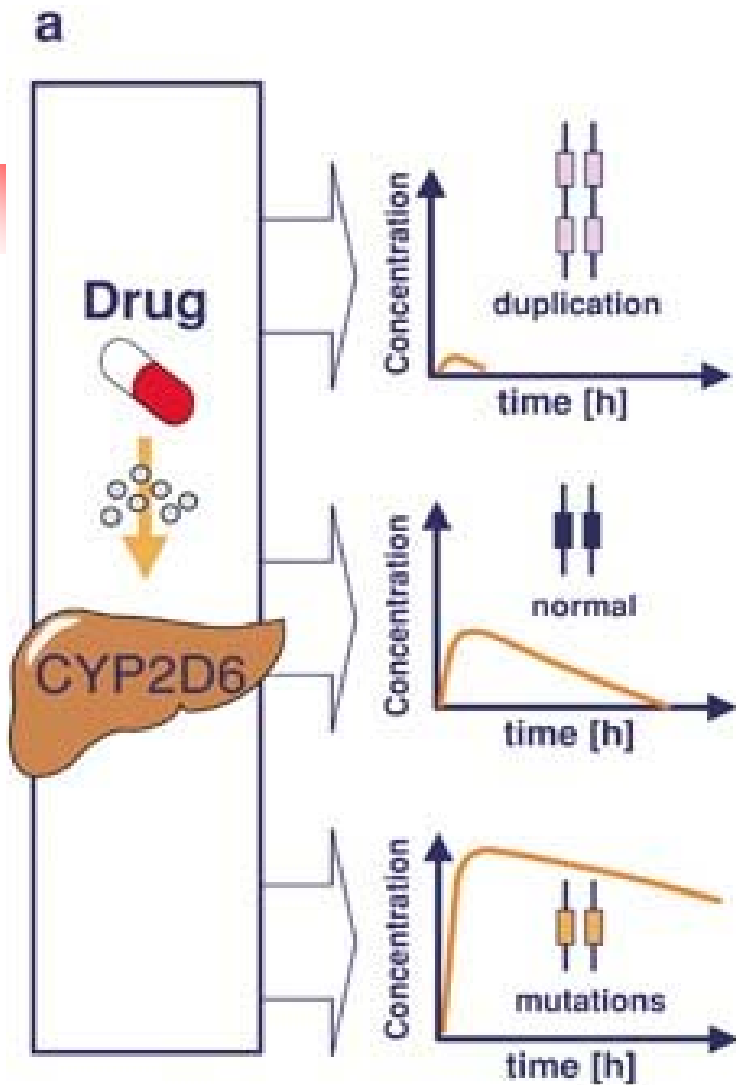
Major variant allele*	Mutation	Consequence	Caucasians	Asians	Black Africans	Ethiopians and Saudi Arabians
<i>CYP2D6</i> * <i>2xn</i>	Gene duplication/ multiduplication	Increased enzyme activity	1–5	0–2	2	10–16
<i>CYP2D6</i> * <i>4</i>	Defective splicing	Inactive enzyme	12–21	1	2	1–4
<i>CYP2D6</i> * <i>5</i>	Gene deletion	No enzyme	2–7	6	4	1–3
<i>CYP2D6</i> * <i>10</i>	P34S, S486T	Unstable enzyme	1–2	51	6	3–9
<i>CYP2D6</i> * <i>17</i>	T107I, R296C, S486T	Altered affinity for substrates	0	0	20–35	3–9

\*All variant alleles are listed by the Human *CYP* Allele Nomenclature Committee at <http://www.imm.ki.se/cypalleles/cyp2d6.htm>.

# Dosis Antidepresivos CYP2C19

ANTID.	DOSIS	M.U.R	M.E.	M.I.	M.P.
Amitrip	150 (50-150)		110%	80%	60%
Citalop	20 (40)		100%	80%	60%
Clomip	50 (100-200)		100%	90%	70%
Imipr	150 (25-100)		100%	80%	60%
Moclob	600 (300-600)		100%	80%	60%
Desipr	150 (300)		110%	70%	40%

# FENOTIPO DE LA RESPUESTA A FARMACOS: RESUMEN





# TRANSPORTE DE FARMACOS

---

- Hasta hace poco se pensaba que la absorción desde el tracto gastrointestinal era un proceso pasivo, dependiente del pH, de la solubilidad del fármaco, etc. El transporte a los tejidos se creía que dependía de las propiedades físico-químicas y de la unión a proteínas.
- Pero muchos fármacos son sustratos de transportadores activos, proteínas de membrana que mantienen la homeostasis celular importando y exportando compuestos endógenos



# TRANSPORTE DE FARMACOS

---

- Dichos transportadores se localizan en células epiteliales del intestino, hígado y riñón. Influyen en la absorción, biodisponibilidad y excreción de fármacos
- Se localizan en las barreras sangre-órgano (barrera hematoencefálica) y pueden alterar la concentración en el sitio de acción, a pesar de niveles plasmáticos adecuados. Ej: P-glicoproteína (Pgp)
- Ratas knockout para Pgp tienen concentraciones cerebrales de antidepresivos menores (citalopram, paroxetina, venlafaxina)



# TRANSPORTE DE FARMACOS

---

- La P-glicoproteína (Pgp) es producto del gene ABCB1
- Diferencias en la expresión de ABCB1 en la barrera hematoencefálica pueden explicar porqué pacientes con idénticas concentraciones plasmáticas responden diferente y tienen diferentes efectos colaterales
- En un estudio, 25% de portadores del alelo TT, 13,7% de CT y ningún CC desarrolló hipotensión postural con nortriptilina, pese a haber recibido dosis similares y a tener niveles plasmáticos similares (Roberts et al, *Pharmacogenom J*, 2;191-6;2002)

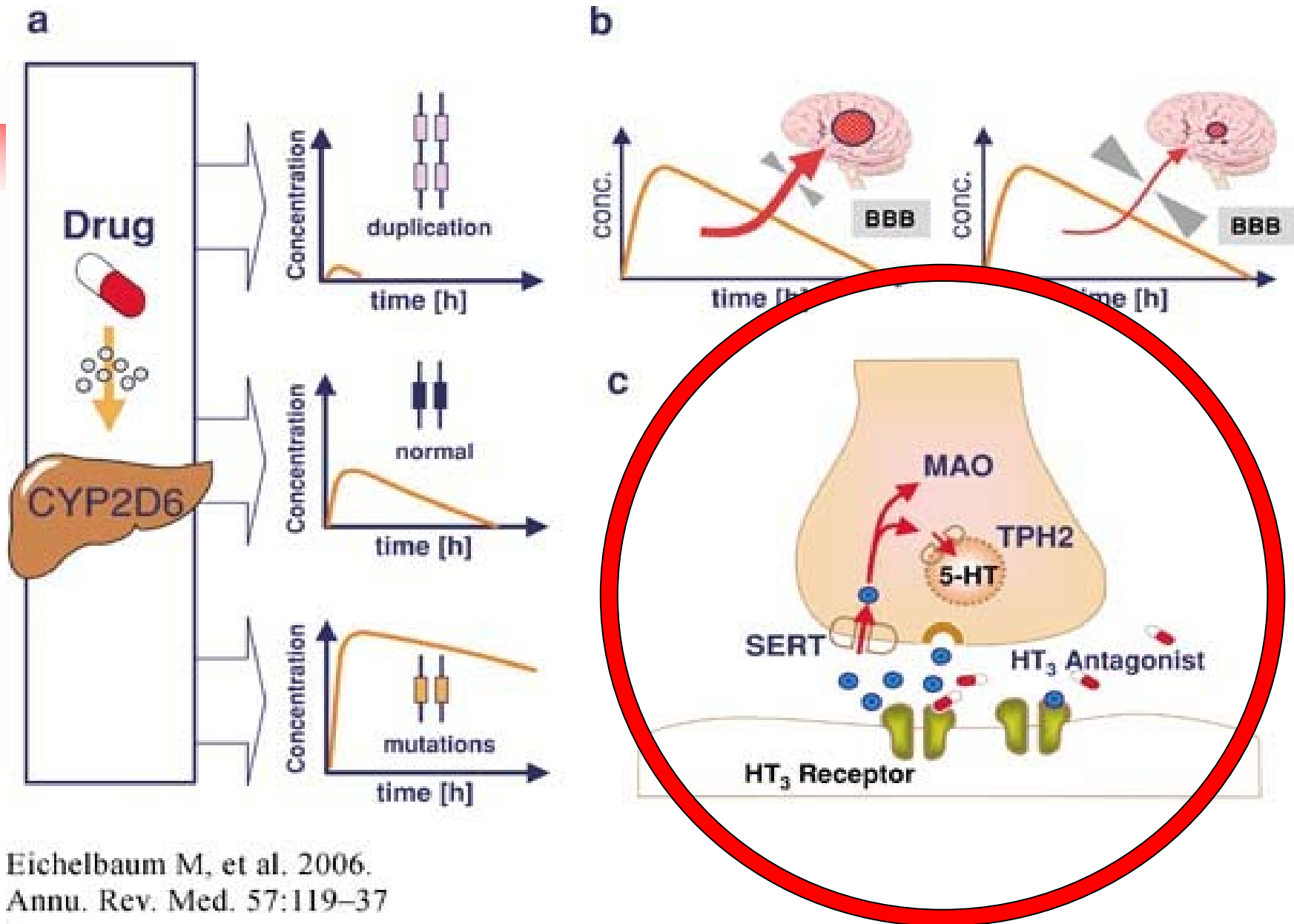


# Genómica y Nuevas Perspectivas de la Terapia Antidepresiva

---

- Genómica y Tratamiento de la Depresión
- Genómica y Farmacocinética de Antidepresivos
- Genómica y Farmacodinámica de Antidepresivos
- Conclusiones

# FENOTIPO DE LA RESPUESTA A FARMACOS: RESUMEN

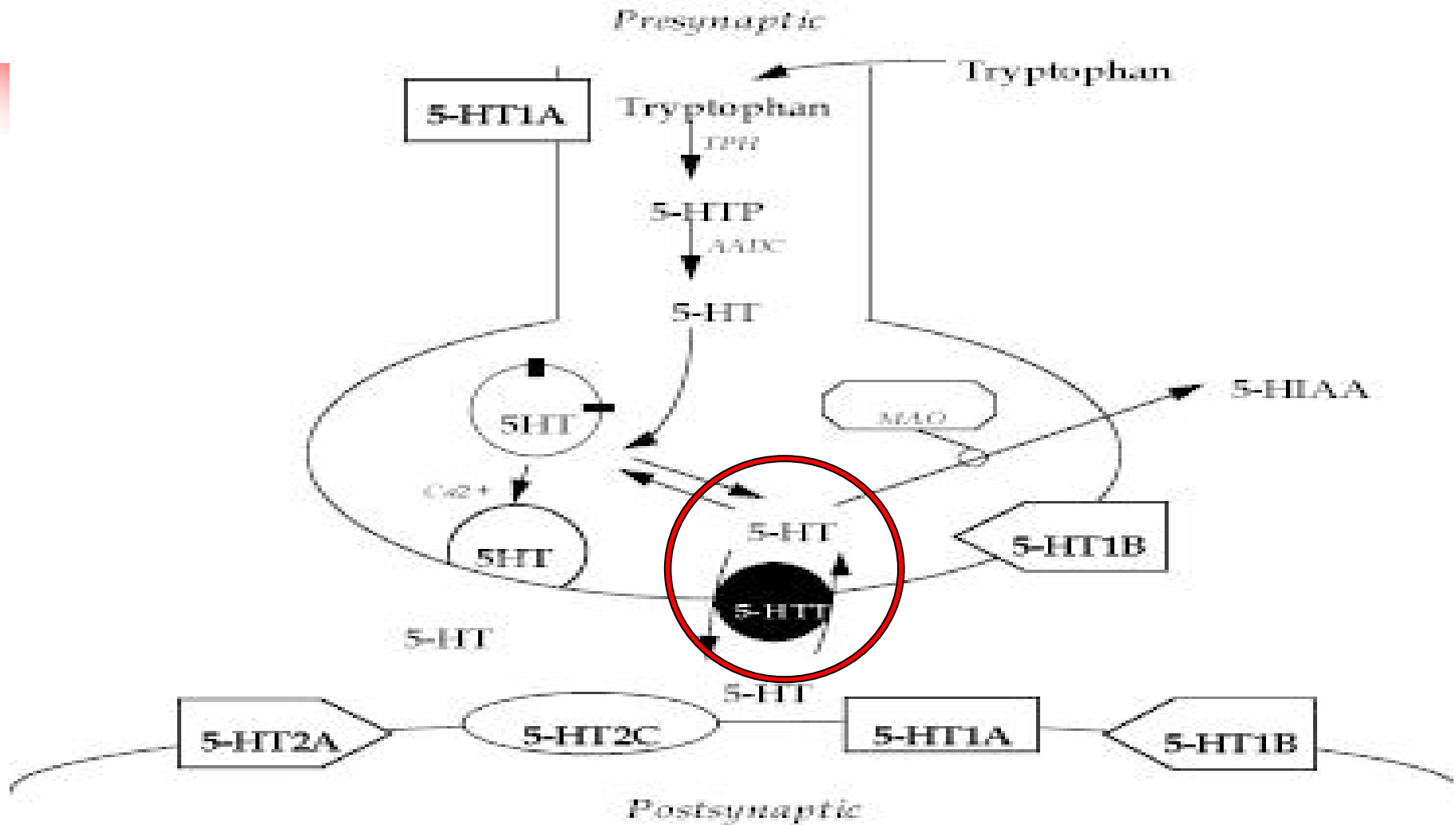


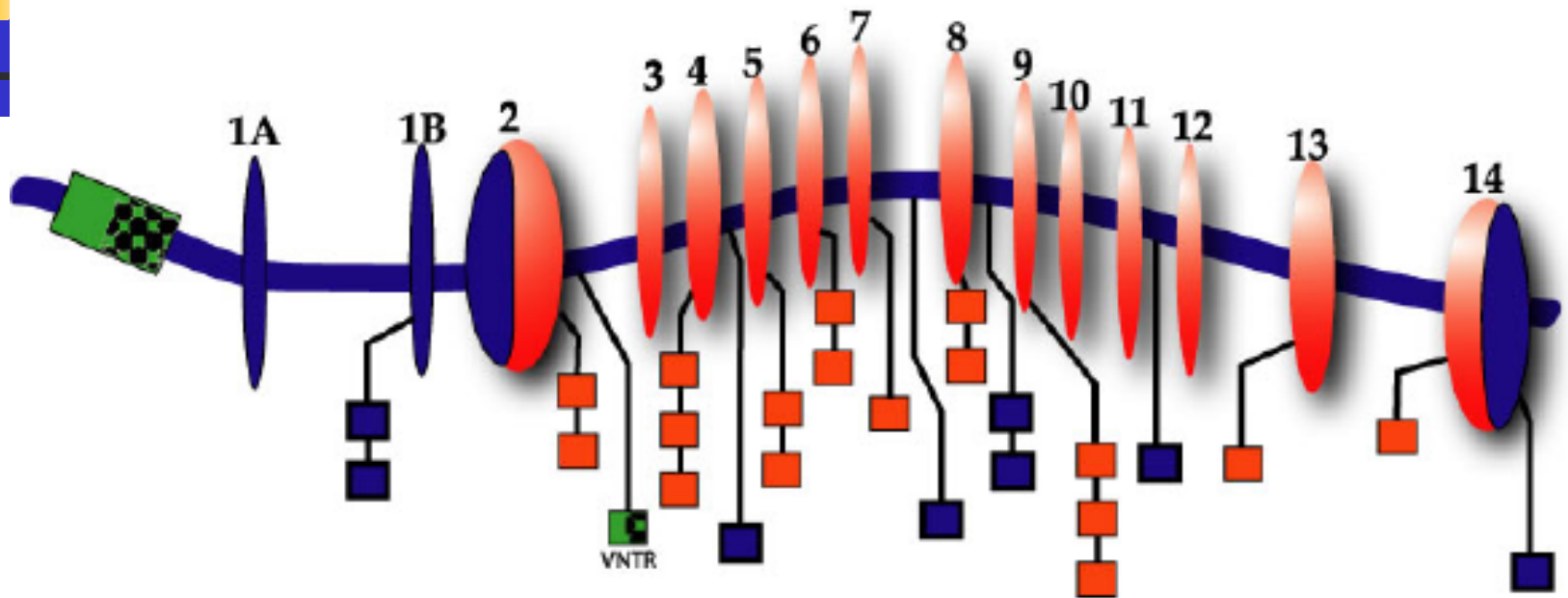
Eichelbaum M, et al. 2006.  
Annu. Rev. Med. 57:119–37

Table II. Table of genes tested for association with antidepressant response. Y: one positive association reported. YR: positive associations replicated in independent studies. N: so far no positive associations reported.







Gene symbol	Gene name	Reference ID	Chromosomal position	Association with antidepressant response
<i>ABCB1</i>	ATP-binding cassette sub-family B member 1 (p-glycoprotein)	NM_000927	7q21.12	Y
<i>ACE</i>	Angiotensin converting enzyme	NM_000789	17q23.3	Y
<i>COMT</i>	Catechol-O-methyltransferase	NM_000754	22q11.21-q11.23	Y
<i>CRHR1</i>	Corticotropin releasing hormone receptor 1	NM_004382	17q12-q22	Y
<i>CYP2D6</i>	Cytochrome P450, family 2, subfamily D	NM_000106	22q13.2	YR
<i>DRD2</i>	Dopamine receptor D2	NM_000795	11q23.2	N
<i>DRD4</i>	Dopamine receptor D4	NM_000797	11p15.5	N
<i>FKBP5</i>	FK506 binding protein 5	NM_004117	6p21.3-21.2	YR
<i>GNB3</i>	G-protein beta 3	NM_002075	12p13.31	YR
<i>HTR1A</i>	5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 1A	NM_000524	5q11.2-q13	Y
<i>HTR2A</i>	5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2A	NM_000621	13q14-q21	YR
<i>HTR6</i>	5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 6	NM_000871	1p36.13	N
<i>MAOA</i>	Monoamine oxidase A	NM_000240	Yp11.4-p11.3	N
<i>NR3C1</i>	Glucocorticoid receptor	NM_000176	5q31	Y
<i>SLC6A2</i>	Norepinephrine transporter	NM_001043	16q12.2	Y
<i>SLC6A4</i>	Serotonin transporter	NM_001045	17q11.1-q12	YR
<i>TPH1</i>	Tryptophan hydroxylase 1	NM_004179	11p15.3-p14	YR
<i>TPH2</i>	Tryptophan hydroxylase 2	NM_173353	12q21.1	Y

# Sinapsis Serotoninérgica





**SERT Gene Size: 2508 bp, 630 AA**

- |   |   |  |
|---|---|--|
|  Exons/Translated Region     |  Translated Single Nucleotide Polymorphism   |  5-HTTLPR-Long  |
|  Introns/Untranslated Region |  Untranslated Single Nucleotide Polymorphism |  5-HTTLPR-Short |

Gene del transportador de serotonina: localizado en 17q-11.1-q12



# DEPRESIÓN Y TRANSPORTADOR DE SEROTONINA

---

- Hay dos alelos en el polimorfismo de la región promotora (5HTTLPR) del gene: uno largo (de 16 repeticiones) y uno corto (de 14 repeticiones). La actividad transcripcional de la variante larga (l) es dos veces mayor que la de la corta (s).
- El alelo corto (s) se asocia a depresión, ansiedad, alcoholismo precoz y conducta violenta (Lesch, 1996; O`Hara, 1998; Hallikainen, 1999; Lesch, 2002).
- Un alelo más corto (13 repeticiones) fue descrito en un esquizofrénico judío-libanés muy violento, que se suicidó (Frisch, 2000)

# Estudios de Farmacogenómica ISRS / alelos 5HTTLPR y depresión (1)

AUTOR	AÑO	N	FARMACO	RESULTADO
Smeraldi et al, 1998	Italianos	69	Fluvoxamina	S/S responden mal
Pollock et al, 2000	?	51	Paroxetina	S/S + S/L respuesta más lenta
Zanardi et al, 2000	Italianos	58	Paroxetina	S/S respuesta más pobre y lenta
Kim et al, 2000	Coreanos	120	Fluoxetina / Paroxetina	L/L pobre respuesta
Zarardi et al, 2001	Italianos	108	Fluvoxamina	S/S y S/L respuesta más pobre
Rausch et al, 2002	?	51	Fluoxetina	S más pobre respuesta
Yu et al, 2002	Chinos	121	Fluoxetina	S/S + S/L pobre respuesta
Yoshida et al, 2002	Japoneses	66	Fluvoxamina	L pobre respuesta

# Estudios de Farmacogenómica ISRS / alelos 5HTTLPR y depresión (2)

<b>AUTOR</b>	<b>AÑO</b>	<b>N</b>	<b>FARMACO</b>	<b>RESULTADO</b>
Arias et al, 2003	Espanoles	131	Citalopram	S/S sin remisión
Joyce et al, 2003	Neozelandeses	86	Fluoxetina	Sin asociación
Yoshida et al, 2004	Japoneses	96	Milnacipran	Sin asociación
Durham et al, 2004	US blancos	106	Sertralina	L/L respuesta precoz
Murphy et al, 2004	US blancos	106	Sertralina	L/L respuesta precoz
Peters et al, 2004	US blancos	96	Fluoxetina	rs25531 y rs25533 pobre respuesta
Kato et al, 2005	Japoneses	81	Paroxetina / Fluvoxamina	Sin asociación
Ng et al	Chinos	35	Sertralina	Sin asociación



# 5HTTLPR y Respuesta a Antidepresivos: Síntesis

---

- En 12 de 16 estudios se encuentra asociación entre alelos de 5HTTLPR y respuesta a antidepresivos
- En pacientes caucásicos (nueve estudios) y en chinos (un estudio) responden mejor los portadores de l/l que los portadores de s
- En pacientes japoneses (un estudio) y coreanos (un estudio) responden mejor los portadores de s/s. En esas poblaciones el fenotipo l/l es raro



**ORIGINAL ARTICLE**

# Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in depressed patients

A Serretti<sup>1</sup>, M Kato<sup>1,2</sup>, D De Ronchi<sup>1</sup> and T Kinoshita<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Psychiatry, University of Bologna, Bologna, Italy and <sup>2</sup>Department of Neuropsychiatry, Kansai Medical University, Osaka, Japan

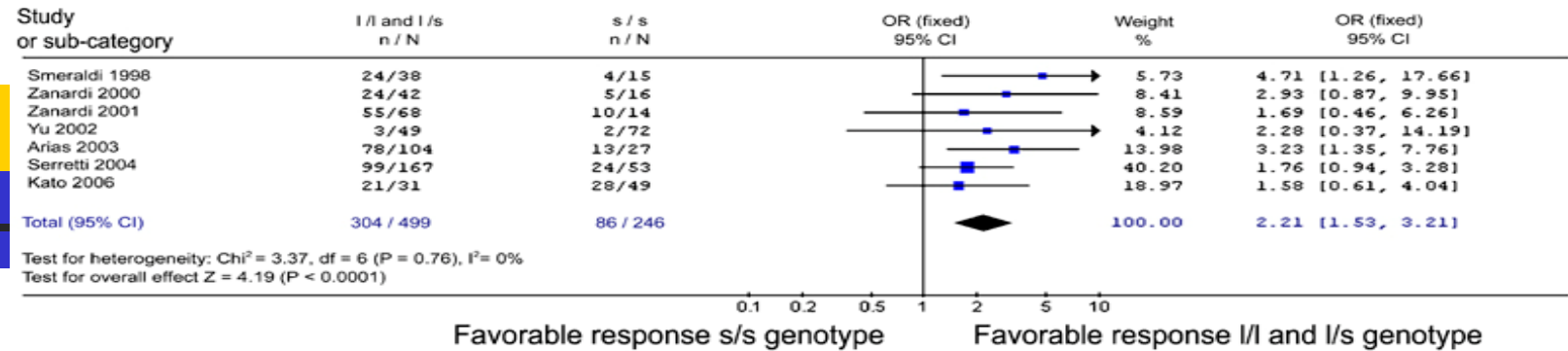
The serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) has been repeatedly associated with antidepressant response in mood disorder patients, but findings are not consistent across studies. A meta-analysis was performed on 15 studies including data of 1435 subjects. We tested three phenotypes: remission rate, response rate and response rate within 4 weeks using the cochrane review manager. We observed a significant association of the s/s variant of 5-HTTLPR with remission rate ( $P < 0.0001$ ) and both s/s and s/l variants with response rate ( $P = 0.0002$ ). Response rate within 4 weeks was associated in both models ( $P = 0.003$ – $P < 0.00001$ ). This effect is quite robust to ethnic differences although a significant heterogeneity is present in Asian samples.

*Molecular Psychiatry* (2007) 12, 247–257. doi:10.1038/sj.mp.4001926; published online 5 December 2006

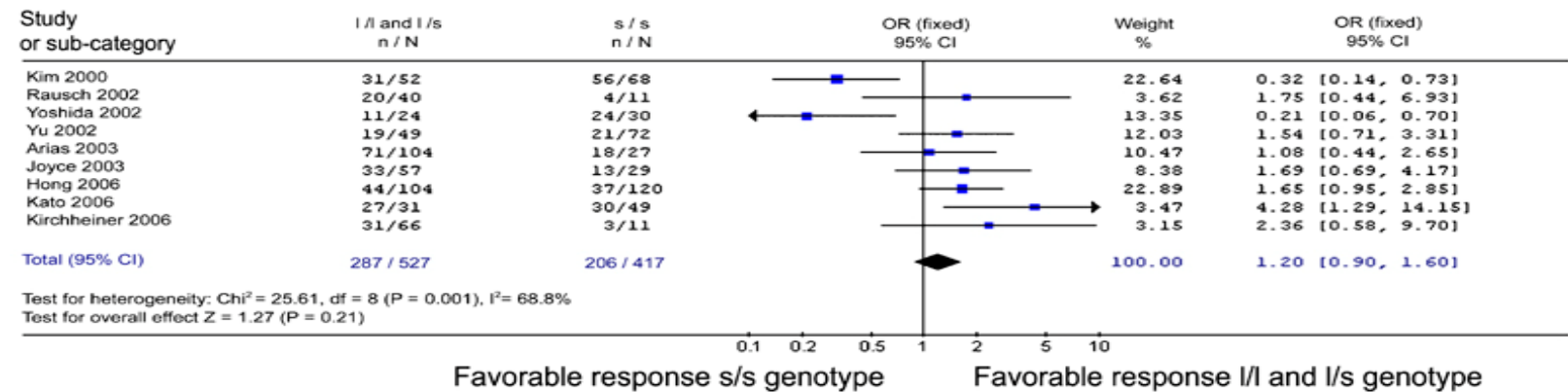
**Keywords:** depression; meta-analysis; 5-HTTLPR; polymorphism; treatment response; SSRI

- Meta-análisis de 15 estudios, 1.435 pacientes depresivos
- Análisis de respuesta (50% reducción en escala de Hamilton o MADRS), remisión (<7 puntos en escala de Hamilton) y respuesta a las 4 semanas

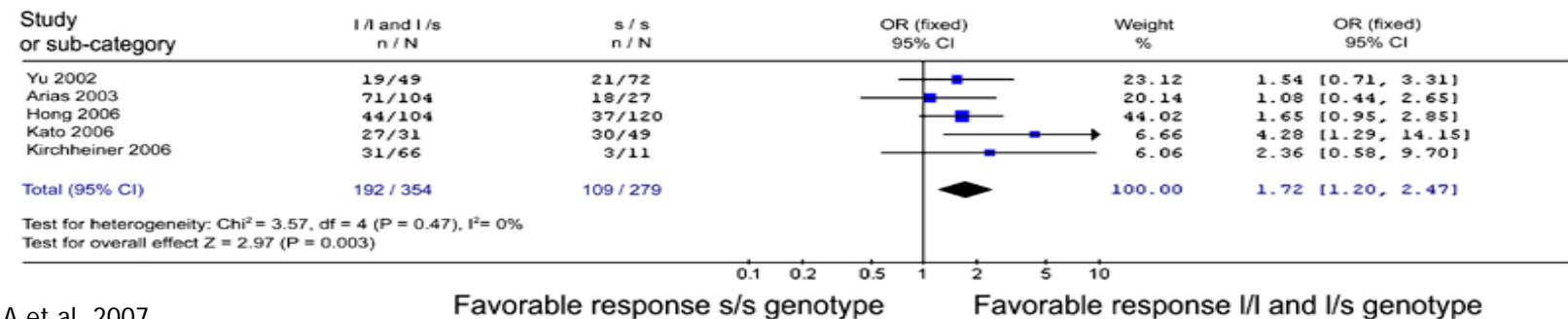
## Remission



## Response



## Response within 4 weeks





# Meta-análisis asociación polimorfismos de 5HTTLPR e ISRS

---

- Hay una asociación significativa entre polimorfismos de 5HTTLPR y respuesta / remisión al tratamiento con ISRS
- Mejor respuesta de los portadores de L respecto a los portadores de S en caucásicos
- La diferencia con asiáticos puede deberse a la diferente frecuencia de los alelos L y S en esa población
- Los portadores de S podrían ser más lentos en responder al tratamiento

**Polimorfismo del promotor del gen transportador de serotonina 5-HTTLPR : frecuencias genotípicas y alélicas en población de Santiago y comparación con datos de la literatura**  
(Silva H, Iturra P, Solari A, Jerez S et al. 2004)

<b><u>POBLACION</u></b>	<b><u>N</u></b>	<b><u>L</u></b>	<b><u>S</u></b>
Chilena	60	0,560	0,440
Española *	212	0,561	0,448
Euroamericana	208	0,596	0,404
Afroamericana **	102	0,696	0,304
Canadiense ***	84	0,512	0,488
Húngara ****	31	0,500	0,500
Japonesa	96	0,167	0,802
China	103	0,282	0,718

\* Beca-García et al., Neuropsychopharmacology 2001; 26: 692-695 \*\* Gelernter et al. Hum. Genet 1997; 101: 243-246 \*\*\* Du et al., Crisis 2001; 22: 54-60. \*\*\*\* Angelova et al., Molecular Psychiatry 2003;8: 646-653



# Consideraciones

---

- La población chilena es mixta (amerindia y caucásica)
- No podemos simplemente extrapolar a nuestras realidades los resultados de estudios efectuados en otros países
- Es necesario generar información acerca de la composición genética de la población de Latinoamérica
- Es necesario promover la investigación genética en los países Latinoamericanos

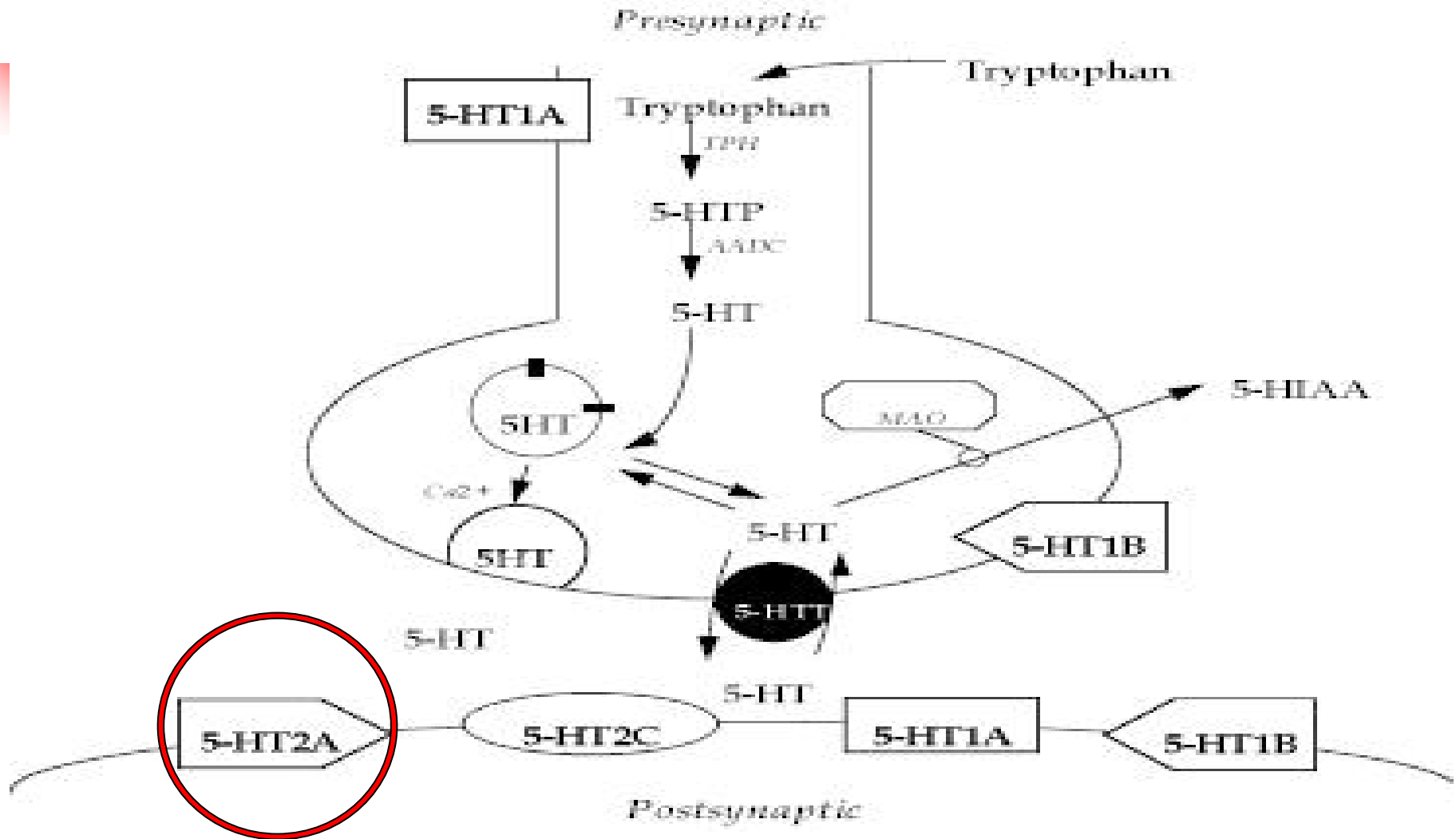


# STAR\*D y Farmacogenómica

---

- Se estudió predictores de respuesta para 1.953 pacientes del STAR\*D (Sequenced Treatment Alternatives for Depression)
- Se estudió 68 genes candidatos con 768 SNPs
- Se encontró asociación entre respuesta a tratamiento y gene del receptor HTR2A
- Los homocigotos para el alelo A tuvieron 18% de reducción del riesgo de no responder
- El alelo A es 6 veces más frecuente en blancos que en negros y, efectivamente, respondieron más los blancos

# Sinapsis Serotoninérgica





# Genómica y Nuevas Perspectivas de la Terapia Antidepresiva

---

- Genómica y Tratamiento de la Depresión
- Genómica y Farmacocinética de Antidepresivos
- Genómica y Farmacodinámica de Antidepresivos
- Conclusiones



# CONCLUSIONES

---

- La farmacogenómica está permitiendo conocer las bases genéticas que determinan la respuesta a fármacos
- Este conocimiento puede permitir una terapéutica personalizada, con mayor eficacia y menores riesgos de efectos adversos
- El descubrimiento de genes asociados a enfermedades abre nuevos objetivos a la terapéutica farmacológica

# Muchas Gracias

