

Recenzja książki „Genetic influences on response to drug treatment for major psychiatric disorders” pod redakcją Janusza Rybakowskiego i Alessandra Serrettiego

Review of the book „Genetic influences on response to drug treatment for major psychiatric disorders” edited by Janusz Rybakowski, Alessandro Serretti

Jerzy Samochowiec

Wydana w tym roku przez Adis (Springer) książka pt. *Genetic influences on response to drug treatment for major psychiatric disorders*, pod redakcją Janusza Rybakowskiego i Alessandra Serrettiego, przedstawia najnowsze zagadnienia z zakresu farmakogenetyki zaburzeń psychicznych.

Dziedzina ta rozwija się gwałtownie w ostatnich dwóch dekadach dzięki zdobyczom biologii molekularnej. Najczęściej akceptowanym podejściem w badaniach farmakogenetycznych nad skutecznością i bezpieczeństwem leczenia indywidualnie dobranymi lekami jest nadal metoda genów kandydujących. Ostatnio jednakże GWAS (*genome-wide association study*) – badania wykorzystujące skanowanie całego genomu w celu identyfikacji genetycznych czynników ryzyka – powoli zaczynają odgrywać coraz znaczącą rolę. Jako przykład w omawianej tu książce przedstawiono reakcję na leczenie litem zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, co stanowi cenną kombinację.

Zamysł tej książki jest niezwykle oryginalny, dokonano w niej przeglądu farmakogenomicznych wyników w leczeniu schizofrenii (efektywność i objawy uboczne), depresji, depresji lekoopornej, a także przeglądu biomarkerów depresji, leków normotymicznych, i wreszcie praktycznych zastosowań tych wyników.

Celem publikacji jest przybliżenie czytelnikowi głównych odkryć w dziedzinie farmakogenetyki i farmakogenomiki ostatnich dwóch dekad, łącznie z okresem od 2010 do 2015 roku. Dokonano w niej przeglądu i aktualizacji wiedzy na temat farmakogenomiki trzech najważniejszych kategorii leków stosowanych w psychiatrii: leków przeciwpsychotycznych, antydepresyjnych i leków normotymicznych. Głównym celem praktycznym farmakogenetyki i farmakogenomiki leków psychotropowych jest zwiększenie efektywności farmakoterapii u indywidualnych pacjentów psychiatrycznych. Zatem zagadnieniem powiązaniem z farmakogenetyką w psychiatrii jest medycyna spersonifikowana. W tym modelu każda interwencja medyczna (np. farmakoterapia) powinna być skrojona na miarę potrzeb indywidualnego pacjenta. Po raz pierwszy termin *medycyna spersonifikowana* ukuto w kontekście genetyki, zatem zastosowanie genetycznej informacji o farmakoterapii (tj. farmakogenetyki) wnoszą najważniejszy wkład w tę dziedzinę. I choć ten model nie jest jeszcze stosowany w psychiatrii na szeroką skalę, to jednak ilość danych farmakogenetycznych zawartych w tej książce może w dużym stopniu przyczynić się do przybliżenia momentu upowszechnienia spersonifikowanej praktyki klinicznej. A duża w tym rola współczesnej farmakogenetyki psychiatrycznej.



Received 22.03.2016
Accepted 22.03.2016

AFFILIATION / AFILIACJA

Pomorski Uniwersytet Medyczny, Katedra i Klinika Psychiatrii w Szczecinie

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Jerzy Samochowiec
ul. Broniewskiego 26, 71-460 Szczecin
phone: +48 91 45 41 507, email: samoj@pum.edu.pl

Rozdział 1 opisuje farmakogenetykę skuteczności leków przeciwpsychotycznych w przebiegu schizofrenii. Reakcja na farmakoterapię jest niezwykle zmienna, skomplikowana i trudna do przewidzenia. Czynniki genetyczne przynajmniej częściowo wpływają na kliniczną reakcję na leki. Użycie genetycznej informacji może pomóc przewidzieć reakcję pacjenta na leki. W ostatnich dekadach badania farmakogenetyczne zaowocowały licznymi raportami na temat powiązań genetycznych ze skutecznością leczenia i związanych z nim skutków ubocznych. Jednakże tylko ograniczona liczba tych wyników może mieć zastosowanie w psychiatrii. W tym rozdziale zawarto przegląd farmakogenetyki powszechnie stosowanych leków przeciwpsychotycznych w leczeniu schizofrenii oraz ich kliniczne zastosowanie.

Rozdział 2 opisuje farmakogenetykę poważnych efektów ubocznych leków przeciwpsychotycznych. Przeciwpowpsychotyczne leki pierwszej i drugiej generacji są powszechnie stosowane w leczeniu schizofrenii. Obydwe klasy leków mają różne profile wiązań receptorów i powinowactwa biorące udział w ich skłonnościach do powodowania niepożądanych skutków ubocznych, takich jak późne dyskinezy, wzrost wagi wzbudzony lekami przeciwpsychotycznymi i agranulocytoza indukowana klozapiną. Obok czynników klinicznych i demograficznych (np. wiek, okres ekspozycji na lek, etc.) związanych z ryzykiem występowania skutków ubocznych indukowanych lekami przeciwpsychotycznymi, czynniki genetyczne także modulują odpowiedź na leki przeciwpsychotyczne.

Rozdział 3 opisuje farmakogenetykę skuteczności i efektów ubocznych leków przeciwdepresyjnych. Ciężkie zaburzenie depresyjne oraz skuteczność leków antydepresyjnych dowodzą, iż duże znaczenie mają tutaj genetyczne polimorfizmy. Dlatego farmakogenetyka leków antydepresyjnych rozwija się od lat 90. XX wieku. Badania przedkliniczne genów kandydujących koncentrowały się na ograniczonej liczbie genów, które, jak sugerowano, są zaangażowane w mechanizmy antydepresyjne. W szczególności badania te dostarczyły powtarzających się rezultatów dla: genu odpowiedzialnego za transport serotoniny (SLC6A4), pochodzącego z mózgu czynnika neurotropowego (BDNF), niektórych podtypów receptorów serotoniny (np. HTR2A) oraz genów zaangażowanych w metabolizm antydepresantów, a także ich transport (np. ABCB1). Badania asocjacyjne całego genomu (GWAS) pozwoliły na badanie setek tysięcy polimorfizmów w całym genomie.

Rozdział 4 opisuje badania genomu w lekoopornej ciężkiej depresji. Lekooporna depresja to depresja, która mimo leczenia co najmniej dwoma lekami przeciwdepresyjnymi w adekwatnych dawkach i przez właściwy czas nie poddaje się remisji. Opisane badania nie były powielane, jakkolwiek kilka genów kandydujących, tj. 5HT2A, APOE, TPH2, wskazano jako wrażliwe na podatność na tą cechę.

Rozdział 5 przynosi wiedzę o uzupełnianiu się farmakogenetyki z biomarkerami i neuroobrazowaniem w ciężkiej depresji. W przeciwieństwie do innych dyscyplin medycyny, proces diagnostyczny w psychiatrii bazuje przede wszystkim na klinicznej ocenie pacjenta. Żadne biomarkery genomowe, krwi obwodowej czy obrazowania mózgu nie zostały uznane za istotne dla procesu diagnostycznego w chorobach psychiatrycznych. Jednakże nadal poszukuje się takich biomarkerów w celu poprawy procesów diagnostycznych i algorytmu leczenia. Zmiany strukturalne obejmujące przednią obręcz, korę przedczołową i hipokamp zostały wielokrotnie potwierdzone w ciężkiej depresji.

Leki przeciwdepresyjne mają wpływ neuroprotektyny – ograniczają ubytek kory hipokampu i kory przedczołowej. Dzieje się tak prawdopodobnie poprzez aktywację czynników neuromodulatorowych, takich jak BDNF. Niższy poziom BDNF w osoczu obserwuje się u pacjentów z depresją, normalizuje się on jednak po pomyślnie zakończonym leczeniu. Bardzo obiecujące wyniki zaobserwowano w odniesieniu do szlaków zapalnych i w systemie podwzgórze-przysadka-nadnercza (oś HPA).

Rozdział 6 poświęcony jest farmakogenetyce leków normotymicznych. Leki normotymiczne to podstawa terapii w długotrwałym leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej. Wraz z karbamazepiną i kwasem walproinowym, lit należy do leków normotymicznych pierwszej generacji, które pojawiły się w praktyce psychiatrycznej w latach 60. ubiegłego wieku. Atypowe leki przeciwpsychotyczne z właściwościami stabilizacji nastroju oraz lamotrygina, które to leki zostały wprowadzone w połowie lat 90. XX wieku, tworzą grupę takich leków drugiej generacji. Głównym fenotypem reakcji na leki normotymiczne jest stopień zapobieżenia nawrotom maniakalnych i depresyjnych epizodów podczas długotrwałego leczenia. Przeważająca większość danych na temat wpływu genetyki na reakcję na leki normotymiczne została zebrana w związku z litem. Badania nad mechanizmem działania litu i nad neurobiologią choroby dwubiegunowej doprowadziły do zidentyfikowania wielu genów kandydujących związanych z neuroprzebiegiem, przekaźnikami drugiego stopnia, neuroprotekcją, rytmem dobowym, patogenezą choroby afektywnej i genów zlokalizowanych na chromosomie 22q11-13. Mało istnieje opublikowanych badań farmakogenomicznych dotyczących innych niż lit leków normotymicznych. Jeśli są – to dotyczą kwasu walproinowego. W ostatnich latach zostały przeprowadzone badania asocjacyjne całego genomu (GWAS) w chorobach dwubiegunowych i niektóre z nich również koncentrowały się na reakcji na lit. Ostatnio pojawiły się pierwsze dane z Konsorcjum do spraw Genetyki Litu (ConLiGen) stanowiące największą dotąd dawkę informacji na temat GWAS w reakcji na lit w chorobie dwubiegunowej. Badania przeprowadzone z udziałem

2563 pacjentów pokazały związek pomiędzy reakcją na lit a dwoma długimi niekodującymi RNA zlokalizowanymi na chromosomie 21.

Rozdział 7 przedstawia opisy praktycznego zastosowania farmakogenetyki leków przeciwpsychotycznych, antydepresyjnych i stabilizujących nastrój. W tym rozdziale zaprezentowane zostały próby użycia farmakogenetyki leków przeciwpsychotycznych, antydepresyjnych i leków normotymicznych w praktyce. Jesteśmy prawdopodobnie

u progu wprowadzenia nowych farmakogenetycznych narzędzi w praktyce psychiatrycznej.

Reasumując: zawsze dobrze mieć pod ręką kompendium wiedzy opartej na najnowszych doniesieniach z literatury przedmiotu, które odpowiada na pytania o podstawowe problemy: od czego może zależeć efektywność i tolerancja leków. Poszukiwanie biomarkerów odpowiedzi na leczenie to *hot topic* nie tylko w psychiatrii. Autorom należy pogratulować doboru tematów i aktualności wiedzy.