

Ψυχιατρική Φαρμακογονιδιωματική

Μανούσος Ε. Καμπούρης

Πανεπιστήμιο Πατρών, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Πάτρα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η έρευνα στον τομέα της φαρμακογονιδιωματικής έχει προοδεύσει εκθετικά τις τελευταίες 2 δεκαετίες, με αποτέλεσμα εκτενέστατη βιβλιογραφία που διερευνά την επίδραση των γονιδιακών παραλλαγών στη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική συμπεριφορά των φαρμάκων. Παράλληλα με αυτή την πρόοδο, έχει αυξηθεί το ενδιαφέρον για τη χρήση φαρμακογονιδιωματικών δοκιμών (PGx) για την ενημέρωση της συνταγογραφικής πρακτικής και για την αναγνώριση και ρύθμιση του ρόλου της γενετικής ανάλυσης του ασθενούς στην χορήγηση φαρμάκων. Πιστεύεται ότι η ιχνηλάτηση των γενετικών παραλλαγών που φέρουν οι ασθενείς, και η εξ' αυτής πρόβλεψη εκ των προτέρων του συναφούς λειτουργικού

φαινότυπου («εργοφαινότυπος») μπορεί να μεγιστοποιήσει το όφελος της θεραπείας και να μειώσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες, μέσω της εξατομίκευσης της συνταγογράφησης. Ωστόσο, αυτός ο πολλαπλασιασμός γνωστικών πόρων και επιλογών μπορεί να προκαλέσει σύγχυση και, χωρίς την κατάλληλη επιστημονική βάση, μπορεί να οδηγήσει τους κλινικούς ιατρούς σε εσφαλμένα και ακόμη και επικίνδυνα μονοπάτια. Καταλήγοντας, προτείνεται να αξιολογηθεί από όλους τους άμεσα εμπλεκόμενους στον χώρο της υγείας η σημαντικότητα της υιοθέτησης της φαρμακογονιδιωματικής, επενδύοντας αρχικά στην κατάλληλη εκπαίδευση των φοιτητών και την συνεχή ενημέρωση των επαγγελματιών υγείας.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Φαρμακογονιδιωματική, ψυχιατρική, βιοδείκτες, ασθενείς, συνταγογράφηση

* Αντεπιστέλλων Συγγραφέας

Εισαγωγή

Οι 3 πυλώνες της γνώσης για την ορθολογική συνταγογράφηση φαρμάκων είναι η φαρμακοκινητική, η φαρμακοδυναμική και η φαρμακογονιδιωματική. Ένας από τους μεγαλύτερους πρωτοπόρους στην ψυχιατρική φαρμακογονιδιωματική ήταν ο ιατρός David A. Mrazek, που θήτευσε στο Mayo Clinic College of Medicine and Science στο Ρότσεστερ της Μινεσότα. Ο Mrazek έγραψε ένα εγχειρίδιο (1) και μια περιεκτική δημοσίευση (2) που έθεσαν τα θεμέλια αυτού του νέου πεδίου.

Προβλέποντας την ανάγκη σύνδεσης βάσει ενδείξεων των αλληλεπιδράσεων γονιδίου/φαρμάκου με κλινικές εφαρμογές, δημιουργήθηκαν 2 οργανισμοί για να επιμελούνται αυτά τα δεδομένα:

- Το Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) – «Σύμπραξη για την Υλοποίηση της Κλινικής Φαρμακογενετικής» - που παρέχει μια συνεχώς ανανεούμενη διαδικτυακή βάση δεδομένων ανοικτής πρόσβασης για την τεκμηρίωση του ενδεικτικού υποβάθρου για όλα τα φάρμακα που έχουν μελετηθεί.
- Η International Society of Psychiatric Genetics (ISPG) – «Διεθνής Εταιρία Ψυχιατρικής Γενετικής» - που εστιάζει μόνο στα ψυχιατρικά φάρμακα.

Το 2009, το Pharmacogenomics Global Research Network (Παγκόσμιο Ερευνητικό Δίκτυο Φαρμακογονιδιωματικής) και η Βάση δεδομένων φαρμακογονιδιωματικής PharmGKB, η οποία εδράζεται στο Πανεπιστήμιο Stanford στην Καλιφόρνια από το 2001 και χρηματοδοτείται από τα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας των ΗΠΑ/Εθνικό Ινστιτούτο Ερευνών Ανθρώπινου Γονιδιώματος/Εθνικό Ινστιτούτο Παιδικής Υγείας και Ανθρώπινης Ανάπτυξης, συντάχθηκαν στην ανάπτυξη του CPIC, του οποίου η αποστολή είναι να αξιολογεί όλες τις δημοσιεύσεις που σχετίζονται με φαρμακευτική αγωγή βάσει ενδείξεων σε περιοδικά ομότιμης κρίσης, και να διατηρεί μια βάση δεδομένων ανοικτής πρόσβασης για να ενημερώνει τους κλινικούς γιατρούς σχετικά με τις θεραπευτικές οδηγίες συσχέτισης γονιδίων με φάρμακα όλων των κατηγοριών.

Αυτή είναι μια σημαντική διαφορά από τον ρόλο του ISPG, επειδή η γονοτύπηση βιοδεικτών σε ένα γονίδιο μπορεί να θεωρείται αξιοποιήσιμη για ένα συγκεκριμένο φάρμακο βάσει δημοσιεύσεων επαρκών κλινικών δεδομένων, αλλά όχι για όλα τα υπόλοιπα φάρμακα που συσχετίζονται με αυτό, συμπεριλαμβανομένων των ψυχιατρικών φαρμάκων. Ένα τρέχον παράδειγμα αυτού είναι η υπόδειξη του CPIC ότι για το φάρμακο Efavirenz προτείνεται συνταγογραφική τροποποίηση με βάση τον γονότυπο του ασθενούς στο κυτόχρωμα P450 2B6 (CYP2B6), αλλά δεν υπάρχουν αντίστοιχα κλινικά δεδο-

μένα σχετικά με το πώς - ή εάν - ο γονότυπος του CYP2B6 μπορεί να επηρεάσει τη συνταγογράφηση της βουπροπύνης, η οποία μεταβολίζεται κυρίως από αυτό.

Το CPIC δημιουργήθηκε για να καθοδηγήσει την κλινική ερμηνεία συγκεκριμένων συνδυασμών φαρμάκου-γονιδίου όσον αφορά τις επιπτώσεις και την ενδεδειγμένη χρήση των υπαρχουσών φαρμακογονιδιωματικών πληροφοριών. Οι κατευθυντήριες οδηγίες του CPIC δημοσιεύονται για να βοηθήσουν τους κλινικούς ιατρούς να κατανοήσουν καλύτερα το πώς να λαμβάνουν υπόψη τις διαθέσιμες πληροφορίες PGx, για τη βελτιστοποίηση της φαρμακευτικής θεραπείας, όχι για να προτείνουν ποια φάρμακα πρέπει να αξιολογούνται με φαρμακογονιδιωματικές δοκιμές ή τότε πρέπει να προτείνονται φαρμακογονιδιωματικές δοκιμές σε ασθενείς.

Μια σημαντική πρόοδος στην ψυχιατρική φαρμακογονιδιωματική σημειώθηκε το 2015, όταν το CPIC δημοσίευσε μια ολοκληρωμένη οδηγία που συνοψίζει τις συνθήκες για την λήψη κλινικών αποφάσεων βάσει ενδείξεων κατά τη συνταγογράφηση εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης που επηρεάζονται από τα γονίδια CYP2D6 και CYP2C19 (3). Το επόμενο έτος, η CPIC δημοσίευσε πρόσθετες οδηγίες για τα γονίδια CYP2D6 και CYP2C19 και τη δοσολογία τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών (4).

Ο δεύτερος οργανισμός, ο ISPG, διατηρεί επίσης έναν ενεργό ιστότοπο για λήψη κλινικών αποφάσεων βάσει ενδείξεων, τον οποίο ενημερώνει καθώς προκύπτουν νέες πληροφορίες. Η πιο πρόσφατη πρόταση γενετικών ελέγχων για ψυχιατρικές διαταραχές περιλαμβάνει τα ακόλουθα (5):

«Συνιστούμε τη δοκιμή βιοδεικτών σε HLA-A και HLA-B πριν από τη χρήση καρβαμαζεπίνης και οξκαρβαζεπίνης, σε ευθυγράμμιση με ρυθμιστικούς φορείς και ομάδες εμπειρογνομόνων».

«Οι γενετικές πληροφορίες για το CYP2C19 και το CYP2D6 θα ήταν πιθανότατα πιο ωφέλιμες για άτομα που έχουν παρουσιάσει ανεπαρκή ανταπόκριση ή ανεπιθύμητη αντίδραση σε προηγούμενη χρήση αντικαταθλιπτικών ή αντιψυχωσικών» (6).

Επιπλέον, ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) αναγνώρισε ότι απαιτείται προσοχή όταν εξετάζονται οι γενετικές παραλλαγές σε σχέση με τη χρήση αντικαταθλιπτικών: «Ο FDA γνωρίζει ότι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης έχουν προβεί σε τροποποιήσεις στη φαρμακευτική αγωγή ασθενών με βάση τα αποτελέσματα εμπορικά διατιθέμενων γενετικών δοκιμών που ισχυρίζονται ότι παρέχουν καθοδήγηση σχετικά με την εξατομίκευση της δοσολογίας ή με

θεραπευτικά σχήματα για ορισμένα αντικαταθλιπτικά φάρμακα, οι οποίες θα μπορούσαν ενδεχομένως να προβούν επιβλαβείς για την υγεία των ασθενών». Μετά από αυτήν την προειδοποίηση το 2018, ο FDA δημιούργησε έναν πίνακα φαρμακογονιδιωματικών συσχετίσεων που ενημερώνεται τακτικά (7).

Είναι σημαντικό ότι και οι 3 βάσεις δεδομένων — CPIC, ISPG και FDA— κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι, προς το παρόν, η κλινική έρευνα επί ενδεικτικής βάσης για τα ψυχιατρικά φάρμακα υποστηρίζει τη χρήση φαρμακογονιδιωματικών συσχετίσεων μόνο για 5 γονίδια. Συγκεκριμένα, για 3 γονίδια κυτοχρώματος P450 (*CYP2D6*, *CYP2C19* και *CYP2C9*) και για 2 γονίδια *HLA* (*HLA-B* *15:02 και *HLA-A* *31:01).

Αξίζει να σημειωθεί το ότι στα ίδια συμπεράσματα κατέληξε μια ομάδα εμπειρογνομόνων που συνανέπτυξε το ISPG και η οποία πραγματοποίησε μια διεξοδική ανασκόπηση όλων των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με τις φαρμακογονιδιωματικές δοκιμές στην ψυχιατρική, η οποία δημοσιεύτηκε το 2021 (8).

Ο κλινικός ιατρός μπορεί να ζητήσει εξέταση από τα περισσότερα εργαστήρια για οποιοδήποτε από αυτά τα 5 γονίδια τα οποία συνιστούν επιβεβαιωμένη ενδεικτική βάση. Εάν τα εργαστήρια δεν πραγματοποιούν τα ίδια την εξέταση, μπορούν να προβούν σε εξωτερική ανάθεση σε άλλα συνεργαζόμενα εργαστήρια, και συνήθως η έκδοση αποτελεσμάτων είναι μάλλον ταχεία, και ποικίλλει σε δομή και περιεχόμενο ανάλογα με το γονίδιο που αφορά. Για τα γονίδια του κυτοχρώματος P450, το αποτέλεσμα εκφράζεται τυπικά ορίζοντας τον υποθετικό φαινότυπο της προβλεπόμενης ενζυμικής δραστηριότητας με βάση τον γονότυπο. Η προβλεπόμενη ενζυμική δραστηριότητα που ανάγεται σε λειτουργικό φαινότυπο (εργοφαινότυπο) που ανάγεται στην αποτελεσματικότητα μεταβολισμού («μεταβολιστής») περιγράφεται σε μια τετραβάθμια κλίμακα, της οποίας οι βαθμίδες είναι οι ακόλουθες: (i) «υπερταχεία», (ii) «φυσιολογική» - η οποία αποτελεί μετονομασία της παλαιότερης «εκτενής» (9), (iii) «ενδιάμεση» και (iv) «ανεπαρκής». Οι αναφορές για τα γονίδια *HLA*, αντιθέτως, είναι δυαδικές και απλά αναφέρουν το αλληλόμορφο ενδιαφέροντος ως παρόν ή απόν.

CYP2D6

Έχουν ταυτοποιηθεί περίπου 60 παραλλαγές του ανθρώπινου μεταβολικού ενζύμου *CYP450*. Από αυτά, 6 είναι υπεύθυνα για το 90% της οξειδωσης των φαρμάκων στον άνθρωπο: τα *CYP1A2*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *CYP2E1* και *CYP3A4*. Όχι τυχαία, τα 2 ένζυμα που έχουν μελετηθεί περισσότερο παίζουν σημαντικό ρόλο στο

μεταβολισμό πολλών κοινών ψυχιατρικών φαρμάκων και παρουσιάζουν τον υψηλότερο αριθμό αλληλομόρφων: το *CYP2D6* εμφανίζεται με περισσότερα από 100 αλληλόμορφα και το *CYP2C19* με περισσότερα από 30, γεγονός που οδηγεί σε περισσότερους πιθανούς λειτουργικούς φαινοτύπους, που κυμαίνονται από τον «ανεπαρκή» έως τον «υπερταχύ» μεταβολιστή.

Θεωρείται ότι ο μεγάλος αριθμός αλληλομόρφων του γονιδίου *CYP2D6*, του οποίου το προϊόν έχει αποτοξινωτική δράση, είναι αποτέλεσμα της εξελικτικής πίεσης καθώς οι άνθρωποι μετανάστευσαν σε νέα γεωγραφικά περιβάλλοντα που περιείχαν διαφορετικά διατροφικά στοιχεία. Μια μετάλλαξη στο γονίδιο *CYP2D6* που δημιουργεί ένα νέο αλληλόμορφο θα διατηρηθεί αν παρέχει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα στο μεταβολισμό και την αποτοξίνωση νέων τροφίμων. Ως εκ τούτου, ο υψηλός βαθμός γενετικού πολυμορφισμού του γονιδίου *CYP2D6* μπορεί να αναχθεί στα πρότυπα μεταναστεύσεων των προγόνων μας. Υπάρχει καλά τεκμηριωμένη εθνοτική παραλλακτικότητα του ενζυμικού προϊόντος του *CYP2D6*, με το 10% των Καυκάσιων να είναι γονοτυπικά ανεπαρκείς μεταβολιστές, έναντι του 2% των Ασιατών. Το 1% του πληθυσμού των ΗΠΑ αποτελείται από γονοτυπικά υπερταχείς μεταβολιστές, με την υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης σε άτομα με καταγωγή από τη Μέση Ανατολή ή τη Βόρεια Αφρική.

HLA

Τα *HLA* είναι μια μεγάλη οικογένεια γονιδίων που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες που αποτελούν το μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας, ένα σημαντικό στοιχείο του ανθρώπινου ανοσοποιητικού συστήματος. Το *HLA* είναι ένα σημαντικό συστατικό του συμπλέγματος πρωτεϊνών στην επιφάνεια των κυττάρων το οποίο βοηθά το ανοσοποιητικό σύστημα στην διαφορική αναγνώριση των ίδιων από τα ξένα στοιχεία, προβάλλοντας μικρά πεπτίδια από το εσωτερικό του κυττάρου στην επιφάνεια αυτού, όπου μπορούν να ελέγχονται από το ανοσοποιητικό σύστημα. Για παράδειγμα, το γονίδιο *HLA-B* έχει αλληλόμορφα που κωδικοποιούν πρωτεΐνες με διαφορετικές τεταρτοταγείς δομές. Υπάρχουν αλληλόμορφα των οποίων το πρωτεϊνικό προϊόν θα συνδυαστεί με ένα συγκεκριμένο φάρμακο έτσι ώστε το προκύπτον σύμπλεγμα να ταυτοποιηθεί ως «ξένοισβολέας», που πιθανόν θα πυροδοτήσει έντονη ανοσοαπόκριση, δυνητικά μοιραία για τον ασθενή.

Στις περισσότερες περιπτώσεις, ένα τέτοιο φάρμακο δεν θα πρέπει να συνταγογραφείται για τον ασθενή που φέρει το αντίστοιχο αλληλόμορφο του τύπου *HLA*. Αυτά τα αποτελέσματα είναι φαρμακοδυναμικής φύσης και η

παρουσία ενός συγκεκριμένου αλληλόμορφου *HLA* συχνά είναι σημαντικά αυξημένη σε συγκεκριμένες εθνοτήτες. Το πιο χαρακτηριστικό παράδειγμα αντένδειξης βάσει φαρμακογονιδιωματικής δοκιμασίας για το *HLA* στην ψυχιατρική είναι η αποτροπή χορήγησης καρβαμαζεπίνης σε άτομο που φέρει το αλληλόμορφο *HLA-B *15:02*, το οποίο εμφανίζεται 10 έως 50 φορές πιο συχνά σε ασθενείς ασιατικής καταγωγής από ό,τι σε άλλους πληθυσμούς (10). Ως αποτέλεσμα του πληθυσμιακά αυξημένου κινδύνου, ο FDA εξέδωσε προειδοποίηση για την καρβαμαζεπίνη, συμβουλευόντας ότι οι πληθυσμοί σε κίνδυνο θα πρέπει να ελέγχονται για την παρουσία *HLA-B *15:02* πριν από την έναρξη της καρβαμαζεπίνης και όσοι έχουν αυτό το αλληλόμορφο δεν θα πρέπει να λαμβάνουν το φάρμακο εκτός εάν ο συνταγογράφος προσδιορίσει ότι το όφελος υπερτερεί σημαντικά του κινδύνου (11), που αφορά σοβαρή δερματική αντίδραση, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson και τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης. Άλλα φάρμακα που ενέχουν αυτόν τον κίνδυνο είναι οξκαρβαζεπίνη, φαινοτοΐνη/φωσφαινοτοΐνη, (12) και λαμοτριγίνη.

Το δεύτερο *HLA* που έχει υπερβεί το όριο για κλινικώς αξιοποιήσιμα δεδομένα είναι το *HLA-A *31:01*. Η συνταγογράφηση καρβαμαζεπίνης παρουσία αυτού του αλληλόμορφου αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης ενός συνδρόμου που ονομάζεται Αντίδραση Φαρμάκου με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS). Η εμφάνιση του DRESS συμβαίνει συνήθως μεταξύ 2 και 8 εβδομάδων μετά την έναρξη της καρβαμαζεπίνης. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν αυξημένα ηωσινόφιλα, εξάνθημα, πυρετό, οίδημα προσώπου, διόγκωση λεμφαδένων και πιθανή βλάβη στα νεφρά ή στο συκώτι. Σε ασθενείς που λαμβάνουν καρβαμαζεπίνη ενώ έχουν το συγκεκριμένο αλληλόμορφο, η πιθανότητα για ανάπτυξη DRESS είναι 13,2, αλλά αυξάνεται σε 57,6 στους ευρωπαϊκούς πληθυσμούς και σε 23 σε Κινεζικούς (13).

Φαρμακογονιδιωματικές συλλογές

Κατά την τελευταία δεκαετία, εξειδικευμένα εργαστήρια διέθεταν στο κοινό εξετάσεις συλλογών (ομάδων) γονιδίων ψυχιατρικού ενδιαφέροντος για την καθοδήγηση των παρόχων ιατρικών υπηρεσιών σχετικά με την επιλογή σχήματος για την αντιμετώπιση μιας συγκεκριμένης ψυχιατρικής διαταραχής με βάση το συλλογικό αποτέλεσμα όλων των γονιδίων της συλλογής. Τις περισσότερες φορές αυτά τα εργαστήρια ισχυρίζονται χρήση ιδιόκτητων αλγορίθμων που ανέπτυξαν οι επιστήμονές τους για να τεκμηριώσουν τις συστάσεις τους. Περιέρ-

γως, πολλές τέτοιες συλλογές περιλαμβάνουν σημαντικό αριθμό γονιδίων των οποίων η γονοτύπηση δεν έχει κριθεί κλινικά αξιοποιήσιμη κατά CPIC, ISGP και FDA.

Επιπλέον, οι συναινετικές δημοσιεύσεις εμπειρογνομόνων και τα εκδοτικά σημειώματα από πρωτοπόρους της Ψυχιατρικής που δημοσιεύονται από το 2016 καταλήγουν σταθερά στο συμπέρασμα ότι οι ψυχιατρικές φαρμακογονιδιωματικές συλλογές (δηλαδή οι συνδυαστικές φαρμακογονιδιωματικές δοκιμές) δεν μπορούν να θεωρηθούν, επί του παρόντος, ως ενδεικτικής βάσης και οι κλινικές αποφάσεις δεν πρέπει να βασίζονται στα αποτελέσματά τους (14-21). Κοινά γονίδια που η συσχέτισή τους δεν εμπίπτει στην κατηγορία «βάσει ενδείξεων» παρ' ότι περιλαμβάνονται σε πολλές τέτοιες φαρμακογονιδιωματικές συλλογές είναι τα *DRD2*, *UGT2B15*, *HTR2A*, *HTR2C*, *SLC6A4*, *MTHFR*, *COMT*, *CYP1A2*, *CYP3A4* και *CYP2B6*. Υπάρχουν δημοσιεύσεις που καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι ορισμένες από αυτές τις συλλογές γονιδίων επιφέρουν οριακά καλύτερα αποτελέσματα για τους ασθενείς σε σύγκριση με τη συνήθη θεραπευτική πρακτική, αλλά αυτές οι μελέτες χρηματοδοτούνται σχεδόν εξ ολοκλήρου από τους φορείς που παράγουν και εμπορεύονται αυτά τα πινάκια (22, 23).

Συμπεράσματα

Κάθε σημαντική επιστημονική και ιατρική πρόοδος συνοδεύεται συχνά από μια σύντομη αίσθηση ευφορίας ότι επιτέλους έχει ανοίξει μια πόρτα για εκθετική πρόοδος στην προσπάθειά μας να κατανοήσουμε τον ρόλο μας σε αυτό το πεδίο. Όντως, η πρόοδος που έχει γίνει σε όλες τις επιστήμες τα τελευταία 200 χρόνια είναι αρκετά αξιοσημείωτη, όμως όσο περισσότερα μαθαίνουμε, τόσο λιγότερα ξέρουμε.

Ο τομέας της φαρμακογονιδιωματικής έχει σημειώσει πραγματικά ταχεία πρόοδο. Οι προκύπτουσες εξελίξεις στις διαγνώσεις και τις θεραπείες στην αιματολογία και την ογκολογία είναι δραματικές και εξαιρετικά σημαντικές. Όμως στην ψυχιατρική η φαρμακογονιδιωματική έρευνα μόλις έχει αρχίσει να αποδίδει. Και, με την εμπειριστατωμένη καθοδήγηση από το CPIC και το ISPG, συντάσσεται σταδιακά ένα αρχείο αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων και γονιδίων με βάση ενδείξεις το οποίο συνεχίζει να βελτιώνει την ποιότητα της φροντίδας για τους ψυχιατρικούς ασθενείς. Ωστόσο, η αρχική ευφορία και ο ενθουσιασμός στην ψυχιατρική φαρμακογονιδιωματική οδήγησε σε μια φρενίτιδα έρευνας που εξελίχθηκε πρόωρα σε μια αντίληψη ότι πολλά γονίδια ενδιαφέροντος έχουν κατανοηθεί επαρκώς για κλινική χρήση στους ψυχιατρικούς ασθενείς. Αυτό απέχει πολύ από την πραγματικότητα.

Ορισμένοι κλινικοί γιατροί επιλέγουν το αντικαταθλιπτικό ή αντιψυχωτικό που θα χρησιμοποιήσουν με βάση πληροφορίες από εταιρείες παροχής υπηρεσιών γενετικής ανάλυσης, οι οποίες εμπορεύονται συνδυαστικές εξετάσεις σε συλλογές βιοδεικτών γενετικών τόπων ψυχιατρικού φαρμακογονιδιωματικού ενδιαφέροντος, των οποίων τα αποτελέσματα προκύπτουν από αλγόριθμους χωρίς επιβεβαίωση από αντίστοιχου κύρους δημοσιεύσεις.

Το CPIC και το ISPG πρέπει να επικροτηθούν για την επιμονή στην απαρέγκλιτη τήρηση της επιστημονικής μεθόδου όσον αφορά τον χαρακτηρισμό γονιδίων ως κλινικώς αξιοποιήσιμων για ψυχιατρικά νοσήματα μόνο με βάση την ποιότητα και την αναπαραγωγιμότητα της σχετικής φαρμακογονιδιωματικής έρευνας και με απόλυτη διαφάνεια, αφού όλα τα σχετικά δεδομένα είναι ανοιχτής πρόσβασης και ατελώς διαθέσιμα.

Υπάρχουν πολλά κενά στην υπάρχουσα γνώση στον τομέα της Γενετικής: προτού καταστεί εφικτός ο προσδιορισμός με βεβαιότητα του λειτουργικού φαινότυπου (εργοφαινότυπου) ενός συγκεκριμένου φαρμακογονιδίου σε ψυχιατρικό ασθενή, απαιτείται εμπειριστικώς κατανοήση και ανάλυση των πολλαπλών διεργασι-

ών που τον μεταβάλλουν σε σχέση με τον γονοτυπικό προσδιορισμό του, ο οποίος είναι ανιχνεύσιμος από τις φαρμακογονιδιωματικές δοκιμές. Οι επιγενετικές τροποποιήσεις είτε στην αλληλουχία του υποκινητή ενός γονιδίου, είτε στις εφραπτόμενες ιστόνες μπορεί να τροποποιήσουν την προσβασιμότητα ενός γονιδίου σε μεταγραφικούς παράγοντες και να επηρεάσουν, ποσοτικά αλλά και ποιοτικά, την μεταγραφή του. (24, 25).

Ο νεοφανής και συναρπαστικός τομέας της ψυχιατρικής φαρμακογονιδιωματικής παρέχει έναν τρίτο πυλώνα κατανόησης για να βοηθήσει στην αποτελεσματική και ενημερωμένη συνταγογράφηση φαρμάκων, ενισχύοντας τους ήδη εδραιωμένους πυλώνες της φαρμακοκινητικής και της φαρμακοδυναμικής. Μια νότα αισιοδοξίας αποτελούν τα περισσότερα από 30.000 ερευνητικά άρθρα σχετικά με τη φαρμακογονιδιωματική που έχουν δημοσιευθεί από τότε που δημοσιοποιήθηκε το πρώτο προσχέδιο του ανθρώπινου γονιδιώματος το 2003. Η πρόκληση για τους κλινικούς ιατρούς είναι να χρησιμοποιήσουν το μικρό υποσύνολο πληροφοριών που έχει ελεγχθεί και έχει επιβεβαιωθεί αντικειμενικά ότι αποτελεί «ενδεικτική βάση» για την υποβοήθηση της λήψης κλινικών αποφάσεων. ●

ABSTRACT

Psychiatric Pharmacogenomics

Manousos E. Kambouris

University of Patras, School of Health Sciences, Department of Pharmacy, Patras, Greece

The advent of pharmacogenetics and pharmacogenomics became highly advantageous in treatment management and constitutes the third informing pillar, along pharmacodynamics and pharmacokinetics, in prescribing regimens for a number of ailments. For psychiatric patients the procedure is less well-established and should be pursued only in well-validated cases. Such are the guidelines compiled by recognized regulatory bodies, as are the CPIC and, more importantly, the ISPG. Due to the intricacies in determining the ergophenotype (functional phenotype)

to specific genotypic biomarkers either causatively or statistically, the commercial distribution of pharmacogenomic test panels over-the-counter or by (e-) mail is pernicious, as in many cases the validation is based on studies not satisfying conflicting interests criteria and /or on supposed proprietary algorithms inaccessed by regulatory bodies. Such practices should be discouraged and the prescription of tests in terms of ailment, biomarker and regimen (qualitatively and quantitatively) should follow the guidelines of official regulatory bodies.

KEY WORDS: Psychiatric pharmacogenomics, prescription, ergophenotypes/functional phenotypes, ISPG, regulatory bodies, validation studies

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1. Mrazek DA. Psychiatric Pharmacogenomics. Oxford University Press; 2010.
- 2. Mrazek DA. Psychiatric pharmacogenomic testing in clinical practice. *Dialogues Clin Neurosci*. 2010;12(1):69-76.
- 3. Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K, et al; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;98(2):127-134.
- 4. Hicks JK, Sangkuhl K, Swen JJ, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(1):37-44.
- 5. Genetic testing statement. International Society of Psychiatric Genetics. Updated March 11, 2019. Accessed June 2, 2022. <https://ispg.net/genetic-testing-statement/>
- 6. Jeffrey Shuren, M.D., J.D., director of the FDA's Center for Devices and Radiological Health and Janet Woodcock, M.D., director of the FDA's Center for Drug Evaluation and Research on agency's warning to consumers about genetic tests that claim to predict patients' responses to specific medications. News release. FDA. November 1, 2018. Accessed June 2, 2022. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/jeffrey-shuren-md-jd-director-fdas-center-devices-and-radiological-health-and-janet-woodcock-md>
- 7. Table of Pharmacogenetic Associations. FDA. Updated May 24, 2022. Accessed June 2, 2022. <https://www.fda.gov/medical-devices/precision-medicine/table-pharmacogenetic-associations>
- 8. Bousman CA, Bengesser SA, Aitchison KJ, et al. Review and consensus on pharmacogenomic testing in psychiatry. *Pharmacopsychiatry*. 2021;54(1):5-17.
- 9. Moriyama B, Obeng AO, Barbarino J, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for CYP2C19 and voriconazole therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(1):45-51.
- 10. Man CBL, Kwan P, Baum L, et al. Association between HLA-B 1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese. *Epilepsia*. 2007;48(5):1015-1018.
- 11. Tegretol. Package insert. Novartis; 2009. Accessed June 2, 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/016608s101,018281s0481-bl.pdf
- 12. Karnes JH, Rettie AE, Somogyi AA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2C9 and HLA-B genotypes and phenytoin dosing: 2020 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109(2):302-309.
- 13. Genin E, Chen DP, Hung SI, et al. HLA-A*31:01 and different types of carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions: an international study and meta-analysis. *Pharmacogenomics J*. 2014;14(3):281-288.
- 14. Zeier Z, Carpenter LL, Kalin NH, et al. Clinical implementation of pharmacogenetic decision support tools for antidepressant drug prescribing. *Am J Psychiatry*. 2018;175(9):873-886.
- 15. Nurnberger JI Jr, Austin J, Berrettini WH, et al. What should a psychiatrist know about genetics? Review and recommendations from the Residency Education Committee of the International Society of Psychiatric Genetics. *J Clin Psychiatry*. 2018;80(1):17nr12046.
- 16. Zubenko GS, Sommer BR, Cohen BM. On the marketing and use of pharmacogenetic tests for psychiatric treatment. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(8):769-770.
- 17. Rosenblat JD, Lee Y, McIntyre RS. Does pharmacogenomic testing improve clinical outcomes for major depressive disorder? A systematic review of clinical trials and cost-effectiveness studies. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(6):720-729.
- 18. Singh AB, Bousman CA. Antidepressant pharmacogenetics. *Am J Psychiatry*. 2017;174(5):417-418.
- 19. Preskorn SH. Genetic and related laboratory tests in psychiatry: what mental health practitioners need to know. *Curr Psychiatry*. 2016;15(4):19-22,58.
- 20. Rosenblat JD, Lee Y, Mansur RB, et al. Letter to the editor: inadequate evidence to support improved patient outcomes with combinatorial pharmacogenomics. *J Psychiatr Res*. 2018;107:136-137.
- 21. Goldberg JF. Do you order pharmacogenetic testing? Why? *J Clin Psychiatry*. 2017;78(8):1155-1156.
- 22. Greden JF, Parikh SV, Rothschild AJ, et al. Impact

of pharmacogenomics on clinical outcomes in major depressive disorder in the GUIDED trial: a large, patient- and rater-blinded, randomized, controlled study. *J Psychiatr Res.* 2019;111:59-67.

- 23. Brown L, Vranjkovic O, Li J, et al. The clinical utility of combinatorial pharmacogenomic testing for patients with depression: a meta-analysis. *Pharmacogenomics.* 2020;21(8):559-569.
- 24. Miller JJ. Exploring the epigenetic paradigm shift. *Psychiatric Times.* 2021;38(6):1,6-8.
- 25. Miller JJ. Epigenetics collide with pharmacogenomics. *Psychiatric Times.* 2021;38(10):8,10.