

Artigo de
Atualização

Medicina Individualizada Aplicada à Cardiologia

Personalized Medicine Applied to Cardiology

2

Mônica Wanderley Monçores, Sabrina Bernardez Pereira, Luciene de Souza Freitas Gouvea, Bianca de Cássia Cavaliere, Henrique Miller Balieiro, Oziel Márcio Araújo Tardin, Thiago de Oliveira e Alves, Camila Giro, Georgina Severo Ribeiro, Evandro Tinoco Mesquita

Resumo

Atualmente, a farmacogenômica está recebendo grande atenção da comunidade médica e do público em geral devido à promessa da medicina personalizada. A incorporação dos conceitos da farmacogenética já estão fortemente presentes no dia-a-dia da oncologia e começam a ser aceitos na prática cardiológica. A base racional da farmacogenética envolve o desenvolvimento de medicamentos específicos para determinado grupo de pacientes, maximizando a resposta terapêutica e reduzindo efeitos adversos. Este artigo de atualização visa a reunir as principais informações da biologia molecular aplicadas à cardiologia.

Palavras-chave: Farmacogenômica, Cardiologia, Genética

Abstract

Pharmacogenomics is receiving much attention from the scientific community and the general public because of the promise of personalized medicine. The inclusion of the concepts of pharmacogenetics is already well to fore in oncology routines and is starting to be accepted in cardiology. The rational basis of pharmacogenetics involves the development of specific medications for certain groups of patients, maximizing responses to treatment with fewer adverse effects. This update article gathers together the most important aspects of information on molecular biology applied to cardiology.

Keywords: Pharmacogenomic, Cardiology, Genetic

*Variations useful to man... have undoubtedly occurred
in the great and complex battle of life
Charles Darwin*

Introdução

O acelerado avanço do conhecimento científico e o desenvolvimento de novas tecnologias na área da biologia molecular permitiram os primeiros passos da farmacogenética na substituição dos modelos terapêuticos tradicionais, iniciando a era da individualização terapêutica.

Estima-se que somente um terço dos indivíduos obtém benefícios terapêuticos a partir de medicamentos prescritos, enquanto em dois terços, o medicamento não atua como esperado ou é pouco tolerado¹. As taxas

de eficácia para a terapia medicamentosa variam de 25-80%²; portanto, crescem os esforços para definir a terapêutica mais acertada para cada indivíduo.

Reações adversas graves à medicação têm sido causa ou contribuem para 7% de todas as causas de hospitalização e 100.000 mortes anualmente nos Estados Unidos. No período de 1995-2005, pelo menos 34 medicamentos foram retirados do mercado, principalmente resultante dos seus efeitos hepatotóxico e cardiotoxico³.

O conhecimento que torna possível prever a resposta individual ao tratamento e os potenciais riscos de desenvolvimento de efeitos adversos é o objetivo de todo clínico. Em algumas áreas do conhecimento médico, como na oncologia, isso já é uma realidade plausível; como exemplo, no câncer de mama, em que

Curso de Pós-graduação em Ciências Cardiovasculares - Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói (RJ), Brasil

Correspondência: mwmoncores@bol.com.br

Mônica Wanderley Monçores | Praia de Botafogo, 96 ap. 305 – Botafogo – Rio de Janeiro (RJ), Brasil | CEP: 22250-040

Recebido em: 24/04/2008 | Aceito em: 20/06/2008

o medicamento trastuzumabe é indicado principalmente nos casos em que há hiperexpressão do receptor de membrana HER-2 no tecido tumoral.

Já na cardiologia, a aplicação da farmacogenética na prática clínica está associada à terapia com anticoagulante oral – warfarin -, em que é possível identificar indivíduos mais ou menos resistentes ao medicamento e prever a resposta terapêutica⁵. O presente grupo de pesquisadores demonstrou em recente estudo, realizado no ambiente ambulatorial de uma clínica de anticoagulação, que os portadores de *CYP2C9*2* ou *CYP2C9*3* têm maior susceptibilidade a complicações hemorrágicas com o tratamento com warfarin, comparado aos pacientes com *CYP2C9*1** e que, portanto, poderiam se beneficiar da redução da dose inicial dessa medicação e de maior vigilância clínica⁶.

Devido a essa resposta farmacológica relacionada ao genótipo, o FDA, recentemente, aprovou um teste laboratorial rápido para a detecção dos polimorfismos *CYP2C9* e *VKORC1*, com o intuito de guiar a estratégia de anticoagulação oral, assim como orientou a introdução da relevância clínica desses testes genéticos na bula do warfarin⁷.

A genética molecular também tem auxiliado para identificar indivíduos de maior risco para doença cardiovascular. Três diferentes estudos, publicados em 2008, indicam que os portadores da variante 719Arg do gene *KIF6* (polimorfismo da proteína kinase 6) estão expostos a um alto risco para doença coronariana e infarto agudo do miocárdico, sendo o risco reduzido com o uso de estatina⁸⁻¹⁰.

O estudo A-HeFT, ao avaliar a associação de nitrato e hidralazina em afro-americanos na IC, demonstrou uma importante redução na morbimortalidade. Em 2005, o FDA liberou o medicamento Bidil® para uso em indivíduos afrodescendentes portadores de IC sistólica em fase avançada (classe III/ IV). Posteriormente, o subestudo genético do A-HeFT, ao analisar o polimorfismo da enzima óxido nítrico-sintase G894T, identificou que os pacientes apresentavam o genótipo GG (mais prevalente nos afro-americanos), o qual poderia ser responsável por essa resposta¹¹.

A genética molecular e a farmacogenética vêm sendo amplamente divulgadas. Na internet, o sítio <www.pharmgkb.org> disponibiliza informações a respeito do atual conhecimento sobre a relação entre os medicamentos, doenças e genes, incluindo suas variações. O foco desse sítio é executar pesquisa de alta qualidade, estimulando a descoberta científica em farmacogenética/farmacogenômica, assim como

ajudar os investigadores a entender como a variação entre indivíduos contribui para as diferentes reações frente aos medicamentos¹².

O Brasil vem se inserindo gradualmente nessa importante área de pesquisa translacional. A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ), em conjunto com o Departamento de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde (DECIT), tem direcionado recursos para a realização da pesquisa clínica, utilizando técnicas de diagnóstico molecular em pacientes do SUS. A Universidade Federal Fluminense (UFF), através do Ambulatório de Insuficiência Cardíaca e do Laboratório de Genética Molecular do Hospital Universitário Antônio Pedro participam dessa rede de colaboração, em parceria com o Laboratório de Genética Molecular da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Uma equipe multidisciplinar (médicos, enfermeiros, nutricionistas, fisioterapeutas e alunos do Programa de Pós-graduação em Ciências Cardiovasculares) tem avaliado as interações do genótipo nas respostas clínico-funcionais, a partir do tratamento medicamentoso-padrão dos portadores de insuficiência cardíaca (IC), num projeto intitulado GENETIC.

O desafio atual é a capacitação do clínico frente aos avanços da Genética Molecular. A visão crítica de que não apenas os marcadores genéticos sejam os principais determinantes do aparecimento de um determinado fenótipo é fundamental, assim como o entendimento de que há também o impacto da epigenética (modificações que ocorrem no DNA, silenciando genes e modificando o fenótipo)¹³. A pesquisa clínica, a difusão do conhecimento nessa área e a elaboração de redes de colaboração são as bases para o futuro desenvolvimento de um novo paradigma terapêutico – o da medicina individualizada.

O objetivo desta revisão é discutir o estado atual do conhecimento cardiovascular ligado à genética molecular, à farmacogenética e à farmacogenômica.

Noções de farmacologia cardiovascular

As variações da resposta ao tratamento podem ser decorrentes de diversos fatores tais como comorbidades, diferenças na farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos, fatores ambientais e genéticos. Isso leva a crer que não só o genoma seja o único responsável pela resposta terapêutica ou pela toxicidade. O grande desafio, após o diagnóstico, é orientar o correto tratamento medicamentoso, sendo o seu resultado final a cura, o controle da evolução da doença, ou a melhoria da qualidade de vida.

Farmacocinética

A farmacocinética estuda a atuação do organismo sobre o medicamento: absorção, distribuição, metabolismo e excreção. Traduz, portanto, quão rápido e por quanto tempo um determinado medicamento irá atuar em seu órgão-alvo¹⁴.

A absorção de um medicamento é a passagem do sítio de administração para a corrente sanguínea. Após a absorção, o medicamento é distribuído para o seu sítio de ação onde ele interage com o seu alvo. Alguns medicamentos, entretanto, encontram-se sob a forma de pró-drogas, necessitando da ação de enzimas para se tornarem metabolicamente ativas, antes de agir nos seus alvos.

Após exercer seu efeito, a maioria é então metabolizada, antes de ser eliminada através da urina ou bile. O metabolismo geralmente converte os medicamentos lipossolúveis em metabólicos solúveis em água para facilitar a sua excreção, podendo mesmo resultar na formação de metabólicos tóxicos. A maior parte dos medicamentos é metabolizada por diversas enzimas.

As reações de metabolização de um medicamento são genericamente classificadas como metabolismo de fase I (oxidação, redução e hidrólise) e metabolismo de fase II (conjugação e reações de síntese com grupamentos químicos anexados à molécula original). Essa classificação I e II é classicamente utilizada, porém as reações da fase II podem ocorrer antes das reações da fase I. Ambas as reações têm por objetivo comum aumentar a solubilidade em água¹⁴.

Farmacodinâmica

A farmacodinâmica é o estudo das ações e efeitos dos medicamentos sobre os órgãos e tecidos e a sua interação com componentes macromoleculares do organismo, denominados receptores. Os alvos celulares para a ação dos medicamentos podem ter localizações extracelulares, intracelulares ou de superfície de membrana, e sua extensão de ação é determinada pela localização e capacidade funcional de receptores específicos, e pela concentração das substâncias às quais os receptores estão expostos¹⁴.

As ações reguladoras dos receptores são exercidas diretamente sobre as células-alvo (proteínas efetoras) ou mediante moléculas intermediárias (transdutores). Quando a proteína efetora não é o último componente do sistema, moléculas sinalizadoras ou segundos mensageiros são liberados, iniciando uma série de alterações intracelulares. Eles têm atividade enzimática, fosforilam resíduos de tirosina ou de serina/treonina do próprio receptor e de proteínas efetoras

intracelulares, as quais podem ser enzimas (proteínas quimases ativadas por mitógenos-MAPKs), como os receptores de insulina, os fatores de crescimento, as citocinas e o receptor do fator natriurético atrial.

Em cada etapa desse processo pode ocorrer uma variação genética com repercussão clínica¹⁵.

Quanto às diferenças em relação às respostas terapêuticas nos indivíduos podem estar associadas com polimorfismos genéticos presentes em genes que afetam a farmacocinética ou a farmacodinâmica. Tais polimorfismos podem alterar a expressão e/ou alterar a atividade de sítios de ligação de medicamentos, por afetarem ou modificarem a estrutura conformacional da proteína correspondente¹⁶.

Da Farmacogenética à Farmacogenômica

O termo farmacogenética foi introduzido em 1959, e está associado ao estudo do papel da hereditariedade na variação individual ao efeito de um fármaco. A pesquisa envolvendo farmacogenética em seres humanos surgiu a partir da identificação de indivíduos com diferentes respostas clínicas, assim como diferentes concentrações urinárias e plasmáticas a um determinado medicamento com as mesmas dosagens. Após identificar esses pacientes, as famílias desses indivíduos foram submetidas a estudos em busca de padrões hereditários, ou seja, tentando reconstruir padrões de herança familiar, através da clonagem e do seqüenciamento dos genes envolvidos, objetivando a determinação dos genótipos responsáveis pelas alterações do metabolismo desses medicamentos. Essa primeira etapa das pesquisas de farmacogenética partia, portanto, do fenótipo para o genótipo, e foi denominada era pré-genômica.

A partir dos dados do Projeto Genoma Humano, terminado em abril de 2003, surgiram novos modelos de pesquisa que passaram a adotar uma abordagem pangênômica, ou seja, partiam da identificação de uma rede de genes para posterior associação deles com as evoluções clínicas, bioquímicas e fenotípica dos pacientes, estudando não somente as alterações farmacocinéticas dos medicamentos, como também as possíveis alterações farmacodinâmicas. Essa nova abordagem, partindo do genótipo para chegar ao fenótipo, tem sido usada para caracterizar o surgimento da farmacogenômica (era pós-genômica).

A farmacogenômica estuda as alterações nos genes responsáveis pela produção de enzimas, proteínas carreadoras, receptores, proteínas de sinalização, enfim, proteínas relacionadas com a farmacocinética e a farmacodinâmica dos medicamentos, tentando correlacioná-las com as diferentes respostas individuais¹⁷.

Genética Molecular: conceitos básicos

A estrutura espacial do DNA foi descoberta por James Watson e Francis Crick, em 1953, através de estudos de difração de raios X. O DNA tem a forma de uma dupla hélice, a famosa “escada helicoidal”. Cada hélice constitui-se em uma organização de unidades similares repetidas, denominadas nucleotídeos (Figura 1), os quais são compostos por um açúcar, um fosfato e uma base nitrogenada¹⁸.

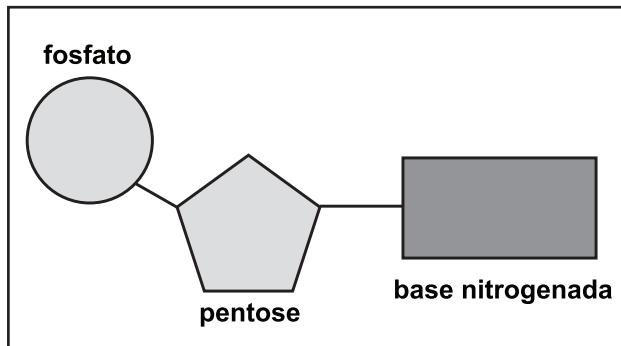


Figura 1
O Nucleotídeo
Fonte: Sweeney BP, 2004.

Existem quatro bases nitrogenadas no DNA: adenina (A), guanina (G), citosina (C) e timina (T). Essas bases podem ser divididas em duas classes: as purinas (A e G) e as pirimidinas (C, U e T). No RNA, as bases nitrogenadas encontradas são: adenina, guanina, citosina e uracila (U), em vez da timina. De acordo com as regras de Watson e Crick, a adenina liga-se especificamente à timina, e a citosina à guanina (Figura 2)¹⁹.

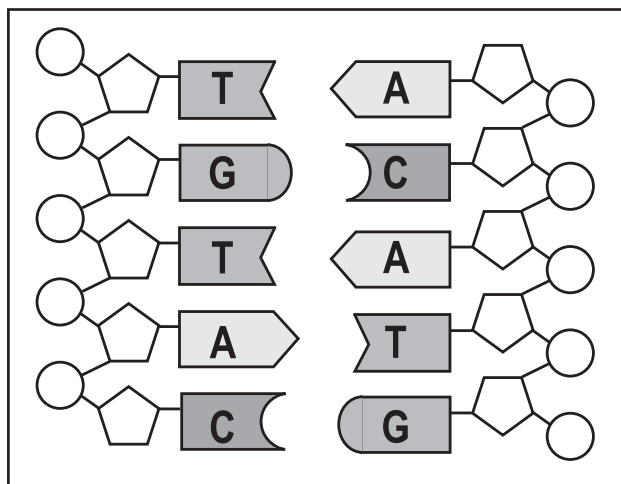


Figura 2
Seguimento de molécula de DNA com seus dois filamentos
Fonte: Roberts R, et al. 1992.

Portanto, se for conhecida a seqüência de base de uma das fitas de DNA, a seqüência da base da outra fita pode ser prontamente inferida.

O organismo conta com um total de 20 aminoácidos diferentes, que se unem em diferentes seqüências para constituir diferentes proteínas necessárias para a sua estrutura e funcionamento.

A informação genética está armazenada nas moléculas de DNA. Um gene é um segmento da cadeia do DNA, contendo uma seqüência específica de nucleotídeos, e que ocupa um lugar definido no cromossomo chamado *lócus*. As partes de um gene que são traduzidas em uma proteína, ou expressas, são denominados *éxons*, os quais são separados por longas seqüências intercalares (*íntrons*)²⁰.

Grupos de três bases são denominados *códons* e codificam um aminoácido específico. O código genético é, portanto, um código de três letras¹⁸. Como existem quatro bases possíveis para serem escolhidas (A, G, C e T) para a formação de um *códon*, $64 (=4^3)$ combinações diferentes de *códons* podem ser formadas para codificar somente 20 aminoácidos. Com isso, existem dois, três ou quatro diferentes *códons* codificando o mesmo aminoácido. A metionina e o triptofano são excepcionalmente codificados por apenas um *códon*²⁰.

Existem também os *códons* denominados *pontuação*, que indicam o local em que a produção da proteína pelo RNA-mensageiro deve iniciar ou terminar. O *códon* de iniciação é geralmente adenina, uracila e guanina (AUG). Existem três *códons* de terminação: UAG, UAA e UGA¹⁸.

O processo de conversão do código genético em proteína envolve duas etapas. Na primeira etapa ocorre a transferência de todo o código contido num gene, ou seja, *éxons* e *íntrons*, para o RNA-mensageiro (RNA-m), que é então denominado *pré-RNA-m* ou *primeiro transcrito*.

Na segunda etapa, as regiões não codificantes (*íntrons*) são deletadas, resultando num RNA-m mais curto que o gene correspondente. Esse RNA é chamado RNA-m maduro. O conjunto total desses RNA é chamada *transcriptoma*.

Até recentemente acreditava-se que um gene codificava apenas um RNA-m que, por sua vez, codificaria uma proteína. Entretanto existem alguns genes que são capazes de produzir determinado número de RNA-m, através de diferentes combinações de *éxons*, em um processo denominado *splicing* alternativo. Nesse processo, várias combinações de

éxons podem ser truncadas ou completamente omitidas, possibilitando várias combinações diferentes de éxons, cada qual representando uma determinada proteína.

O RNA-m maduro carrega então o código genético para o citoplasma, onde cada códon é reconhecido por três nucleotídeos do RNA-transportador (RNA-t), que complementam esse códon com três bases nitrogenadas complementares (A complementa a U e a C complementa a G) no RNA.

Essas três bases complementares são denominadas anticódon, sendo de vital importância para a interpretação do código genético, permitindo a

inserção de um aminoácido específico na cadeia polipeptídica crescente, ou seja, a proteína que está em formação.

Genótipo e Fenótipo

Inicialmente o termo fenótipo se referia às características observáveis de um determinado organismo ou célula. Considerava-se que o fenótipo era determinado por um genótipo. Posteriormente, identificaram que o fenótipo de um organismo ou de uma célula resultava da interação do genótipo com o meio ambiente, onde temos a equação: Fenótipo = Genótipo + Ambiente (F=G+A). Embora seja interessante a apresentação das interações entre

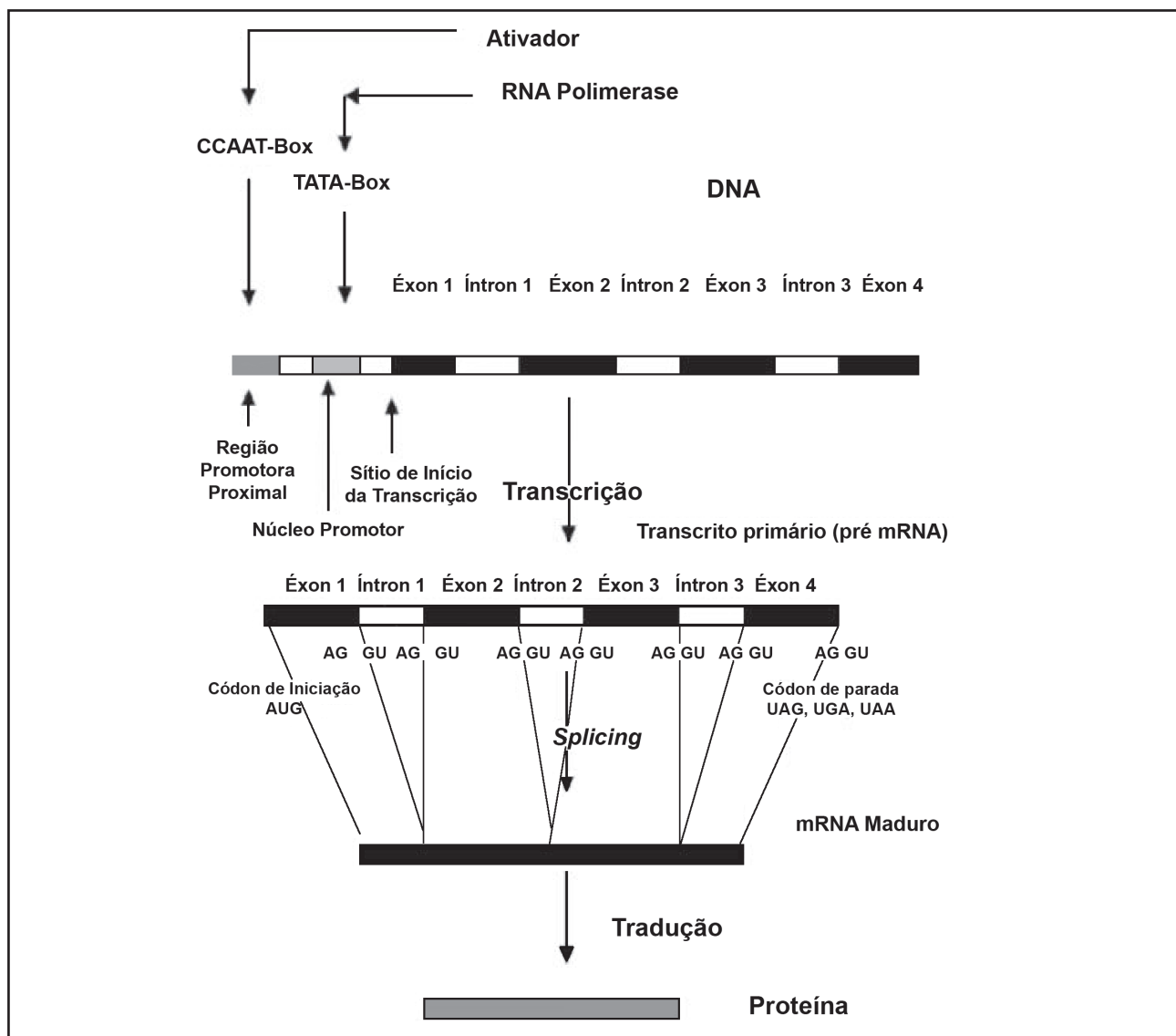


Figura 3

Processo de conversão do código genético em uma proteína

Primeira etapa: formação do pré-RNA ou primeiro transcrito; Segunda etapa: formação do RNA-m maduro;

Terceira etapa: tradução.

Fonte: Sweeney BP, 2004.

genótipo e ambiente sob a forma de uma equação simplificada ($F=G+A$), nem sempre se tem uma contribuição igual ou equivalente dos fatores genéticos e ambientais para a formação do fenótipo. Enquanto alguns fenótipos não podem ser alterados por fatores ambientais, existem fenótipos que não são determinados por fatores genéticos²¹.

Doença Monogênica e Doença Multigênica

A doença monogênica ou herança de um único gene é também conhecida como desordens mendelianas, pois a transmissão hereditária da doença obedece à lei de Mendel.

A doença monogênica corresponde a um grupo de doenças, em geral raras, que resultam da mutação em um único gene e que se manifestam precocemente durante a vida. Como exemplo pode-se citar a hemocromatose (1:300 indivíduos), fibrose cística (1:3000), cardiomiopatia hipertrófica e outras²².

Quando vários genes estão envolvidos na doença, esta é considerada multigênica, necessitando de uma complexa análise, como observado nas principais doenças cardíacas, como a aterosclerose e a hipertensão arterial¹⁶.

Mutação e Polimorfismo

Mutação e polimorfismo são variações genéticas cujos conceitos podem se confundir. Frequentemente, a definição se baseia em estudos populacionais em que o polimorfismo é considerado a variação genética, encontrada em pelo menos 1% da população, que não causa doença letal²³. Os polimorfismos podem contribuir para traços como cor da pele, tipo sanguíneo (ABO), e também podem contribuir para a susceptibilidade a algumas doenças e/ou diferentes respostas a agentes farmacológicos¹⁶.

O genoma humano possui cerca de 30.000 genes, com um total de 3,12 bilhões de nucleotídeos, os quais apresentam mais de dois milhões de polimorfismos, ocorrendo com frequência de um a cada 1250 bases. Os polimorfismos genéticos podem ter significado clínico ou não³. As formas mais comuns de polimorfismos genéticos estão descritas no Quadro 1³:

Mutação é definida como uma modificação na sequência do DNA. A mutação é uma variação genética encontrada em <1% da população. Esse menor percentual de mutações ocorreria devido ao fato de as mutações determinarem doenças que levam a uma sobrevivência menor, como por exemplo, a síndrome de Marfan¹⁶.

Quadro 1 Formas mais comuns de polimorfismos genéticos

| | |
|---|---|
| SNP (substituições base única) | Mais freqüente. Envolve a substituição, de uma base nitrogenada por outra base nitrogenada. |
| VNTR (número variável de repetições em tandem ou minissatélite) | Resulta da inserção, em tandem (ou seja, uma ao lado da outra), de múltiplas cópias de uma sequência de DNA com 10 a 100 pares de bases de tamanho, chamadas unidades de repetição. |
| Inserção | Um ou mais nucleotídeos são inseridos em uma sequência. |
| Deleção | Um ou mais nucleotídeos são eliminados de uma sequência. |

Apesar de poderem ser patogênicas, as mutações são o combustível bruto que dirige a evolução. Elas podem ser a causa direta de uma anormalidade fenotípica, ou podem aumentar a susceptibilidade a uma doença.

Normalmente, a maioria das mutações aparece como erros durante a replicação. Cada divisão celular é precedida da replicação do DNA. Durante esse processo de replicação, uma enzima chamada helicase separa as fitas de DNA em duas fitas complementares, que são copiadas a partir das fitas originais. No final do processo, o cromossomo inteiro foi copiado, gerando duas fitas idênticas às originais. A frequência de incorporação de uma base errada, durante a replicação, é significativamente reduzida pela presença de uma subunidade da DNA-polimerase que possui uma atividade de revisão. Mesmo assim, uma sequência de três bilhões de nucleotídeos necessita ser exatamente replicada a cada momento em que uma célula se divide, solicitando demasiada precisão da DNA-polimerase.

As mutações têm sido identificadas como causas de doenças monogênicas como os defeitos cardíacos congênitos, as desordens do tecido conectivo, as cardiomiopatias e as arritmias.

Farmacogenética dos Medicamentos Cardiovasculares

Polimorfismos Genéticos que Atuam no Metabolismo dos Medicamentos

Afetam a resposta aos medicamentos através da alteração na sua concentração sérica. Há mais de 30 famílias de enzimas que metabolizam medicamentos no homem e, essencialmente, todas têm variações genéticas; muitas delas se traduzem

em modificações das proteínas por elas codificadas²⁴. Muitos medicamentos são metabolizados por duas enzimas: N-acetil-transferase (NAT) e citocromo P-450.

N-acetil-transferase (NAT)

A NAT 1 e a NAT 2 estão envolvidas no metabolismo de diversos medicamentos. O gene da NAT-2 está localizado no cromossomo 8. A substituição da adenina por timina na posição 590 resulta numa substituição da arginina por glutamina na posição 197, causando uma diminuição da atividade da enzima. Muitos polimorfismos da NAT-2 têm sido descritos. A população pode ser dividida em acetiladores rápidos e lentos. A procainamida e a hidralazina são metabolizados pela NAT-2²⁵.

Citocromo P-450

As enzimas do citocromo P-450 pertencem a uma superfamília de enzimas relacionadas, porém distintas, sendo que cada uma delas recebe a terminologia de CYP seguida de uma seqüência de números e letras. Cada uma dessas enzimas difere na seqüência de aminoácidos que a compõem, formando diversas isoformas. As isoformas CYP3A, CYP2D6 e CYP2C são responsáveis por mais de 90% do metabolismo de medicamentos¹⁴.

Mais de 50 medicamentos cardiovasculares são metabolizados pela família de enzimas do citocromo P-450. Polimorfismos na CYP-450 têm importantes implicações clínicas. A CYP2C9 é a principal responsável pela transformação do warfarin em metabólitos inativos. O gene CYP-2C9 se localiza no cromossomo 22. A substituição da adenina por timina na posição 3023 do gene causa a substituição da histidina por prolina na posição 144 do polipeptídeo. Essa variação genética provoca uma diferente atividade enzimática. Indivíduos com esse polimorfismo necessitam de uma menor dosagem de warfarin do que o tipo selvagem²⁶.

A nicotina é o principal composto do tabaco responsável pela sua dependência. Sessenta a 80% da nicotina é metabolizada pela CYP2A6 em cotidina. O gene CYP2A6 está localizado no cromossomo 19. A substituição da timina pela adenina na posição 488 do gene causa a substituição da leucina por histidina na posição 160. O resultado é a produção de uma enzima inativa; assim, esses indivíduos têm um metabolismo da nicotina prejudicado e, portanto, estão protegidos da dependência do tabaco²⁷. Fumantes com esse polimorfismo fumam menos cigarros do que os indivíduos com o metabolismo normal, e desenvolvem menos câncer de pulmão²⁷.

Enzima Conversora da Angiotensina (ECA)

O gene que codifica a ECA localiza-se no cromossoma 15. O polimorfismo nesse gene se caracteriza tanto pela inserção (I) quanto pela deleção (D) de 287 pares de base na seqüência do íntron 16.

Os três genótipos possíveis são: DD, ID e II. Indivíduos com genótipo DD têm maiores níveis plasmáticos de ECA, enquanto indivíduos com genótipo II têm menores. O genótipo DD tem sido mais associado com infarto agudo do miocárdio, maior dilatação ventricular esquerda após IAM, maior hipertrofia ventricular esquerda em hipertensos e menor sobrevida em pacientes com insuficiência cardíaca²⁸.

Aldosterona Sintase

A secreção de aldosterona é regulada primariamente pelo sistema RAA. A aldosterona é sintetizada no córtex da adrenal por uma enzima da família citocromo P-450 (CYP11B2). O gene que codifica essa enzima está localizado no cromossoma 8. Um polimorfismo localizado na região reguladora da CYP11B2 vem sendo estudado, e consiste na substituição da citosina por timina na posição 344²⁹.

O estudo GRAHT avaliou o efeito desse polimorfismo na evolução da IC, em indivíduos afrodescendentes, e encontraram uma relação do alelo -344C com maiores níveis de aldosterona e pior evolução livre de eventos nesses pacientes. O papel dos inibidores da aldosterona em reduzir esse aparente efeito genético ainda não foi avaliado. O estudo de Tiago et al. avaliou a possibilidade desse polimorfismo em predizer a resposta à terapêutica na cardiomiopatia dilatada, concluindo que a variante genética possibilitava predizer a melhora da fração de ejeção do VE após o início do tratamento com furosemida, digoxina e IECA, em pacientes com ancestrais africanos portadores de cardiomiopatia dilatada³⁰.

Óxido nítrico

Na célula endotelial, o fator de relaxamento derivado do endotélio, o óxido nítrico (ON), é formado através da metabolização da L-arginina pela enzima chamada óxido nítrico-sintase (NOS). A inibição da eNOS (óxido nítrico-sintase endotelial) e conseqüente redução da produção de óxido nítrico pode facilitar o processo de aterosclerose.

O gene que codifica a eNOS está localizado no cromossoma 7. Uma substituição da guanina por timina na posição 894 causa a substituição da glutamina por aspartato na posição 298. O aspartato na posição 298 pode ocasionar, em hipertensos, resistência à terapia anti-hipertensiva convencional²⁸.

O polimorfismo tipo VNTR no íntron 13 foi fortemente associado a risco de doença coronariana obstrutiva³¹.

Polimorfismos Genéticos que Atuam nas Proteínas Transportadoras

As proteínas transportadoras têm um importante papel na regulação da absorção, distribuição e excreção de diversos medicamentos. Membros da superfamília dos transportadores de membrana adenosina trifosfato (ATP), a P-glicoproteína (P-gp), é codificada pelo gene ABCB1 (também chamado MDR1). A principal função da P-gp é o efluxo de substratos celulares dependentes de energia, incluindo bilirrubina, vários medicamentos anticancerígenos, glicosídeos cardíacos, inibidores da protease tipo 1 do vírus da imunodeficiência humana (HIV) e outros medicamentos^{32,33}. Um determinado SNP no éxon 26 (C3435T) tem sido associado com uma expressão variável da P-gp no duodeno.

Os indivíduos portadores do genótipo T3435T teriam uma maior biodisponibilidade da digoxina do que os C3435C. Assim como vários traços genéticos, existe uma considerável variação racial na frequência desse polimorfismo³⁴.

Polimorfismos Genéticos dos Receptores

Os polimorfismos genéticos dos receptores podem modificar o efeito dos medicamentos, causando uma profunda alteração funcional. Vinte e cinco exemplos já foram identificados²⁴.

Receptores Adrenérgicos

Os membros da família dos receptores betaadrenérgicos (beta 1, 2 e 3) são altamente polimórficos.

Receptores Alfa-Adrenérgicos

A deleção de quatro aminoácidos consecutivos (Del322-325) ocasiona uma variante no receptor alfa2 adrenérgico em que homozigotos desse polimorfismo, associados à homozigotos do polimorfismo Arg389Arg do receptor beta-1 adrenérgico, provocam um risco 10 vezes maior de desenvolvimento de IC em indivíduos afrodescendentes. O efeito do polimorfismo alfa-2 adrenérgico explica-se pela redução do *feedback* auto-inibitório da sinapse, ocasionando aumento da liberação pré-sináptica de norepinefrina. A combinação do aumento da liberação de norepinefrina com a hiperresponsividade do receptor beta-adrenérgico provocado pelo polimorfismo Arg389 explica esse efeito deletério observado³⁵.

Receptores Beta-1 Adrenérgicos (ADBR1)

O gene que codifica os receptores ADBR1 está localizado no cromossomo 10. Um total de 18 polimorfismos foi descrito nesse receptor, sete deles

causando mudanças em aminoácidos de regiões codificadoras²⁸.

Uma adenina substituindo uma guanina na posição 145 do gene causa a substituição de uma glicina por serina na posição 49 do receptor da molécula. O polimorfismo serina 49 está associado a uma menor mortalidade em pacientes com IC. Tratamento com betabloqueadores melhora significativamente a sobrevida desses pacientes em relação ao tipo selvagem³⁶.

A substituição da citosina por guanina na posição 1165 do gene causa a substituição da glicina por arginina no receptor da molécula. *In vitro*, os estudos têm demonstrado uma atividade basal duas vezes maior e resposta agonista três vezes maior nos indivíduos arginina 389 (Arg389). Além do mais, estudos recentes evidenciaram frequência cardíaca média, pressão sistólica e diastólica e duplo-produto significativamente maiores nos Arg389 homozigotos comparados com heterozigotos e homozigotos glicina 389 (Gly389)²⁸. Apesar de a resposta ao exercício ter sido mais pronunciada em voluntários sadios, nada foi confirmado ainda sobre esse polimorfismo em humanos, porém acredita-se numa resposta protetora na IC nos indivíduos Gly389 devido à menor atividade adenilciclase, com conseqüente menor tradução²⁴.

Receptores Beta-2 Adrenérgicos (ADBR2)

Há 13 variantes genéticas descritas para os ADBR2. Dois polimorfismos nas regiões codificadoras (Arg16Gly e Gln27Glu) têm sido associados com alteração na *downregulation* após exposição aos agonistas betaadrenérgicos. Indivíduos 16Gly e 27Gln foram associados à redução da *downregulation* com conseqüente maior capacidade funcional. São encontrados muitos estudos relacionando os polimorfismos Arg16Gly e Gln27Glu do gene do receptor ADBR2 com alteração das respostas vasodilatadoras e dessensibilização. Pacientes Arg16Arg tinham uma quase completa dessensibilização, com uma diminuição importante da venodilatação após a infusão de isoproterenol; já os pacientes Glu27Glu tinham uma máxima resposta venodilatadora após a infusão de isoproterenol³⁷.

Proteína G

O gene que codifica a subunidade alfa está localizado no cromossomo 20. A substituição da timina por citosina na posição 131 provoca uma maior resposta aos betabloqueadores nos pacientes hipertensos quando comparados ao tipo selvagem²⁴.

Receptor da Angiotensina II

O gene que codifica o receptor da angiotensina II está localizado no cromossomo 3. A substituição da adenina por citosina na posição 1166 tem sido

associada à elasticidade da parede da aorta. Indivíduos C1166C e A1166C têm menor elasticidade da aorta respondendo bem ao tratamento com inibidores da enzima conversora da angiotensina I (IECA), o que não ocorre com os AA. Ao contrário, indivíduos A1166A tratados com bloqueadores de cálcio melhoram a elasticidade da aorta, o que não ocorre com os genótipos CC e AC²⁸.

Polimorfismos Genéticos dos Transportadores Celulares Iônicos

Variações genéticas nos transportadores iônicos podem ter um papel indireto na predisposição de pacientes a efeitos tóxicos dos medicamentos. Variação no gene KCNE2 relacionada com a formação dos canais de potássio foi identificada como causador de arritmia cardíaca após o uso de claritromicina. Outras variações do KCNE2 têm sido associadas ao desenvolvimento de QT longo após o tratamento com sulfametoxazol. SNP no gene da apolipoproteína E (APOE) parece alterar a resposta à terapia da doença de Alzheimer e aos medicamentos antilipídicos²⁴.

Conclusão

A genética molecular está sendo incorporada ao manuseio terapêutico das doenças cardiovasculares na última década. Os cardiologistas e investigadores clínicos necessitam adquirir os novos conceitos, tendo em vista que os testes genéticos, guiando a tomada de decisão terapêutica, vêm tornando-se disponíveis para a prática clínica. O desenvolvimento da pesquisa clínica é fundamental para validar os achados farmacogenéticos e novos testes genéticos para a população. A elevada taxa de miscigenação e as características ambientais específicas interferem com a base genética no desenvolvimento dos fenótipos e participam, portanto, da resposta terapêutica individualizada.

Referências

- Norton RM. Clinical pharmacogenomics: applications in pharmaceutical R & D. *Drug Discov Today*. 2001;6(4):180-85.
- Johnson JA, Evans WE. Molecular diagnostics as a predictive tool: genetics of drug efficacy and toxicity. *Trends Mol Med*. 2002;8(6):300-305.
- Sundberg I. Pharmacogenomic biomarkers for prediction of severe adverse drug reactions. *N Engl J Med*. 2008;358(6):637-39.
- Cunha IW. Avaliação de HER-2 no câncer de mama: considerações metodológicas e implicações terapêuticas. *Diálogo Científico (São Paulo)*. 2008;19-22.
- Schwarz UI, Ritchie MD; Bradford Y. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med*. 2008;358(10):999-1008.
- Lima MV, Ribeiro GS, Mesquita ET, et al. Genotypes and the quality of anticoagulation control with warfarin therapy among Brazilian patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;(64):9-15.
- Shurin SB, Nabel EG. Pharmacogenomics – ready for prime time? *N Engl J Med*. 2008;358(10):1061-1063.
- Iakoubova OA, Tong CH, Rowland CM, et al. Association of the Trp719Arg polymorphism in kinesin-like protein 6 with myocardial infarction and coronary heart disease in two prospective trials: The CARE and WOSCOPS trials. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:435-43.
- Shiffman D, Chasman DJ, Zee RY, et al. A kinesin family member 6 variant is associated with coronary heart disease in the Women's Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:444-48.
- Lakoubova OA, Sabatine MS, Rowland CM, et al. Polymorphism in KIF6 gene and benefit from statins after acute coronary syndromes: Results from the PROVE IT-TIMI 22 study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:449-55.
- Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al. for the African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med*. 2004;351:2049-2057.
- Altman RB. PharmGKB: a logical home for knowledge relating genotype to drug response phenotype. [Letter]. *Nat Genet*. 2007;39(4):426.
- Feinberg AP. Epigenetics at the epicenter of modern medicine. *JAMA*. 2008;299(11):1345-350.
- Fonseca FAH. Doenças cardiovasculares. Terapêutica clínica. São Paulo: Planmark; 2006.
- Evans WE, Johnson JA. Pharmacogenomics: the inherited basis for interindividual. Differences in drug response. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2001;2:9-39.
- Danieli GA. Genetics and genomics for the cardiologist. Dordrecht (The Netherlands): Kluwer; 2002.
- Ginsburg GS, Konstance RP, Allsbrook JS, et al. Implications of pharmacogenomics for drug development and clinical practice. *Arch Intern Med*. 2005;165:2331-336.
- Sweeney BP. Watson and Crick 50 years on. From double helix to pharmacogenomics. *Anaesthesia*. 2004;59:150-65.
- Roberts R. Essentials of nucleic acids and proteins. In: Roberts R (ed). *A primer of molecular biology*. New York: Elsevier; 1992:22.
- Read AP, Strachan T. *Genética molecular humana*. Porto Alegre: Artmed; 2002.
- Doevendans P, Wilde AM. *Cardiovascular genetics for clinicians*. Dordrecht, (The Netherlands): Kluwer; 2001.
- Roberts R, Gollob M. *Molecular cardiology and genetics in the 21st century- a primer*. *Curr Probl Cardiol*. 2006;31:637-701.
- Biolo A, Rohde LE. O impacto dos polimorfismos genéticos e da farmacogenética na avaliação e manejo da insuficiência cardíaca. *Rev Soc Cardiol RS*. 2004;3:1-5.

24. Cascorbi I, Paul M, Kroemer HK. Pharmacogenetics of heart failure - focus on drug disposition and action. *Cardiovasc Res.* 2004;64:32-39.
25. Cascorbi J, Drakoulis N, Brockmoller J, et al. Arylamine N-acetyltransferase (NAT2) mutations and their allelic linkage in unrelated Caucasian individuals: correlation with phenotype activity. *Am J Hum Genet.* 1995;57:581-92.
26. Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ, et al. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet.* 1998;353:717-19.
27. Pianezza MI, Sellers FM, Tyndale RF. Nicotine metabolism defect reduces smoking. [Letter]. *Nature.* 1998;393:750.
28. Stakos DA, Boudoulas H. Pharmacogenetics and pharmacogenomic in cardiology. *Hellenic J Cardiol.* 2002;43:1-15.
29. Davies E, Holloway CD, Ingram MC, et al. Aldosterone excretion rate and blood pressure in essential hypertension are related to polymorphic differences in the aldosterone synthase gene CYP11B2. *Hypertension.* 1999;33:703-707.
30. Tiago AD, Badenhorst D, Skudicky D, et al. An aldosterone synthase gene variant is associated with improvement in left ventricular ejection fraction in dilated cardiomyopathy. *Cardiovasc Res.* 2002;54:584-89.
31. Stangl K, Cascorbi I, Laule M. High CA repeat numbers in intron 13 of the endothelial nitric oxide synthase gene and increased risk of coronary artery disease. *Pharmacogenetic.* 2000;10:133-40.
32. Schikel AH, Wagenaar E, Mol CA, et al. P-glycoprotein in the blood-brain barrier of mice influences the brain penetration and pharmacological activity of many drugs. *J Clin Invest.* 1996;97:2517-524.
33. Terao T, Hisanaga E, Sai Y, et al. Active secretion of drugs from the small intestinal epithelium in rats by P-glycoprotein functioning as an absorption barrier. *J Pharm Pharmacol.* 1996;48:1083-1089.
34. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97:3473-478.
35. Small KM, Wagoner LE, Liggett SB, et al. Synergistic polymorphisms of beta1- and alpha2C-adrenergic receptors and the risk of congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347:1135-142.
36. White HL, de Boer RA, Maqbool A, et al. An evaluation of the beta-1 adrenergic receptor Arg389Gly polymorphism in individuals with heart failure: a MERIT-HF sub-study. *Eur J Heart Fail.* 2003;5:463-68.
37. Wagoner LE, Craft LL, Singh B, et al. Polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor determine exercise capacity in patients with heart failure. *Circ Res.* 2000;86:834-40.