

Psicotrópicos y Farmacogenética

Psychotropics and Pharmacogenetics

Piedimonte, Leandro¹⁻²⁻³⁻⁴⁻⁵; Flores Helguero, Daniela DM³⁻⁵

1. *Capítulo de Neuromodulación de la Asociación Argentina de Psiquiatras (AAP).*
2. *Fundación CENIT para la Investigación en Neurociencias.*
3. *Departamento de Psiquiatría y Neurociencias de la Universidad Maimónides.*
4. *Instituto de Psiquiatría Biológica (IPBI) Académico.*
5. *Section of Psychoneuroendocrinology of the World Psychiatric Association (WPA).*

RESUMEN

La enfermedad mental representa un importante asunto de salud tanto en el plano individual como socioeconómico. Esto se debe en parte a las subóptimas opciones de tratamiento en la actualidad: los fármacos psicotrópicos existentes, incluyendo antidepresivos, antipsicóticos y estabilizadores del estado de ánimo son efectivos sólo en un grupo de pacientes o producen respuestas parciales y se encuentran usualmente asociados con efectos adversos discapacitantes que desalientan la adherencia. La farmacogenética estudia cómo la información genética impacta en la respuesta a drogas y sus efectos adversos, con el objetivo de proveer tratamientos personalizados, maximizando así la eficacia y tolerancia. Los primeros estudios farmacogenéticos se focalizaron en genes candidatos, conocidos previamente como relevantes para la farmacocinética y farmacodinamia de medicamentos psicotrópicos. Los resultados no fueron conclusivos. Pero algunos candidatos replicados fueron identificados e incluidos como biomarcadores farmacogenéticos en el etiquetado de medicamentos y en algunos kits comerciales. Con el advenimiento de la revolución genómica, se hizo posible estudiar la variación genética en una escala sin precedentes, a lo largo de todo el genoma sin necesidad de hipótesis a priori. Esto podría conducir a la prescripción personalizada de las medicaciones existentes, gracias a nuevos conocimientos sobre la genética de la enfermedad mental. Se lograron hallazgos prometedores, pero los métodos para la generación y análisis de datos genómicos y de secuenciación aún están en evolución. Las futuras pruebas farmacogenéticas pueden consistir en cientos / miles de polimorfismos a lo largo del genoma o vías moleculares seleccionadas para tener en cuenta las complejas interacciones entre variantes de diversos genes.

Palabras clave: psicofarmacología, farmacogenética, farmacogenómica, trastornos psiquiátricos, trastorno bipolar.

INTRODUCCIÓN

El desarrollo y la introducción de drogas psicotrópicas en la segunda mitad del siglo XX fue un gran avance en el tratamiento de las enfermedades mentales y revolucionó la forma en que se abordan estas dolencias. Sin embargo, la enfermedad mental aún representa una carga importante para el bienestar personal y socioeconómico, en parte como resultado del extenso tiempo necesario para identificar el tratamiento adecuado en cada individuo: en 2010 la enfermedad mental junto con los trastornos por consumo de sustancias representó el 10,4% de la carga mundial de morbilidad y fueron la causa principal de los años vividos con discapacidad entre todos los grupos de enfermedades.⁽¹⁾ En el mismo año, el costo global de los trastornos mentales fue estimado en aproximadamente 2.5 mil millones de dólares y para el 2039 se proyecta que el número crecerá en un 240%.⁽²⁾ Los medicamentos son efectivos en solo un subconjunto de pacientes o producen respuesta parcial y los efectos secundarios pueden desalentar la adherencia. En el trastorno depresivo mayor (TDM), la esquizofrenia y el trastorno bipolar (TBP), sólo 1/3 de los pacientes alcanzan la remisión completa y estable de los síntomas y no discontinúan la medicación.⁽³⁻⁵⁾ En consideración de dichos datos, la predicción de la respuesta al tratamiento se ha convertido en una tarea crucial pero desalentadora para los médicos. La prescripción personalizada puede ser implementada como dosis personalizada y/o selección de drogas y puede tomar en cuenta tanto la genética como las variables del entorno, como por ejemplo medicaciones concomitantes, eventos estresantes, el hábito de fumar, alimentos y bebidas. Se estimó que las variantes genéticas representan del 20% al 95% de la variabilidad en la biodisponibilidad y la farmacodinamia de fármacos en el sistema nervioso central.⁽⁶⁾

La mayor parte de la variabilidad genética humana se explica por polimorfismos de nucleótidos simples (PNS) que son cambios de un solo par de bases en la secuencia de ADN. Variaciones menos comunes y más extensas incluyen deleciones, inserciones y variaciones de números de copias, pero los estudios genéticos de rasgos complejos (como la respuesta a fármacos) suelen centrarse en los PNS. La farmacogenética es el estudio de cómo la información genética impacta en la respuesta a fármacos y los efectos adversos con el fin de proveer tratamientos personalizados. Los conocimientos sobre cómo la variación genética influye en la respuesta a los medicamentos también pueden proporcionar pistas relacionadas con los mecanismos farmacológicos y patogénicos subyacentes. Los primeros estudios farmacogenéticos se focalizaron en genes candidatos seleccionados en base a conocimientos previos sobre la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos psicotrópicos. Se han realizado varios estudios, pero arrojaron resultados no concluyentes para la mayoría de los genes investigados. Las razones detrás de este decepcionante resultado incluyen la investigación de polimorfismos individuales con tamaños de efectos pequeños (responsables de no más del 2% a 3% de la varianza en la respuesta o efecto secundario de interés) que a menudo se realizó en tamaños de muestras poco relevantes; también se debería considerar la posible ausencia de cualquier asociación genuina en algunos casos. Por otro lado, los estudios de asociación de genes candidatos permitieron la identificación de polimorfismos en genes clave para los mecanismos de acción de los fármacos o su metabolismo con posibles aplicaciones clínicas que se analizarán más adelante en este artículo.

La introducción de la tecnología de microarrays basada en chips capaz de investigar a miles de polimorfismos del genoma ha dado un nuevo impulso a los estudios de asociación genética y dio paso a nuevos estudios de diseño, los estudios de asociación de genoma completo (genome-wide association studies /GWAS). Tales avances han dado lugar a un nuevo término, la farmacogenómica, la cual refleja el cambio de estudio de genes únicos a prácticamente todo el genoma, genotipificando con precisión de 500.000 a más de 4 millones de PNSs de una manera costo-eficiente. Los GWAS no necesitan una hipótesis a priori para superar el problema de que los mecanismos de acción de los

fármacos psicotrópicos no son completamente conocidos. Además, los polimorfismos más significativamente asociados con los GWAS del comportamiento se encontraron en secuencias no codificantes⁽⁷⁾ y la disrupción en la función de un gen o vía molecular se debe al efecto acumulativo de múltiples variantes. Los GWAS se centran en el estudio de polimorfismos comunes, en línea con la teoría llamada trastorno común / variante común.⁽⁸⁾ De acuerdo a este modelo, los trastornos comunes están influenciados por variaciones genéticas que también son comunes en la población general y por ende se espera que el tamaño del efecto, o penetrancia, para cada polimorfismo simple, sea relativamente pequeño en relación al hallado para trastornos raros. Esta suposición y la heredabilidad de los trastornos comunes implican que múltiples alelos comunes influyen en la susceptibilidad a la enfermedad. Esta teoría y los GWAS también tienen algunas limitaciones: (1) los microarrays incluyen un número limitado de PNSs preseleccionados, mientras que actualmente se conocen más de 39 millones según el primer lanzamiento de datos del Consorcio de Referencia de Haplotipos (Haplotype Reference Consortium);⁽⁹⁾ (2) los métodos estadísticos para el análisis de efectos genéticos de multimarcadores en bases de datos extensas no son fáciles de desarrollar e implementar; y (3) no debe pasarse por alto el efecto de los polimorfismos genéticos raros y desconocidos, ya que diferentes variantes raras en vías moleculares específicas pueden ser responsables de efectos relevantes en trastornos comunes. En el caso de la última hipótesis, la observación sugiere por qué la heredabilidad de varios rasgos comunes sigue siendo en parte inexplicable si se consideran variantes comunes solamente y esto generalmente se define como heredabilidad faltante. Además, el alto número de variantes analizadas en un GWAS requiere la aplicación de una estricta corrección de pruebas múltiples, llamada corrección genómica amplia, que implica que generalmente se requieren muestras de miles de sujetos para obtener una potencia estadística adecuada y variantes con efectos pequeños pero genuinos que podrían no ser detectadas. En los párrafos siguientes, se describen y discuten los hallazgos principales de los estudios de genes candidatos y los GWAS para antidepresivos, antipsicóticos y estabilizadores del estado de ánimo (principalmente litio). La etnicidad a menudo se considera en los estudios genéticos ya que la frecuencia de la mayoría de los polimorfismos varía significativamente entre las poblaciones. También se tienen en cuenta las aplicaciones clínicas actuales (y posibles futuras).

Antidepresivos

La gran mayoría de los estudios farmacogenéticos se centraron en los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), aunque varios han examinado los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (duales) o drogas más antiguas como los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y antidepresivos tricíclicos (ADT).

Genes candidatos

Los genes candidatos pueden clasificarse según su relevancia para los mecanismos farmacocinéticos o farmacodinámicos: Los primeros comprenden genes implicados en el metabolismo y el transporte de antidepresivos, los últimos incluyen genes involucrados en la neurotransmisión monoaminérgica, la neuroprotección y neuroplasticidad, las cascadas de segundo mensajero y la señalización de glucocorticoides.

Clase de droga y fenotipo	Estudios de genes candidatos	GWAS	Aplicaciones clínicas
Respuesta a antidepresivos	SCL6A4, HTR2A, ABCB1, FKBP5, BDNF, GNB3, CYP2C19, CYP2D6	AUTS2	SLC6A4, HTR2A, BDNF, CYP2C19, CYP2D6, COMT, ABCB1, FKBP5
Efectos adversos inducidos por antidepresivos	CYP2C19, CYP2D6, SCL6A4	EMID2	CYP2C19, CYP2D6, SCL6A4
Prevención de recaídas del litio	INPP1, GSK-3 β , NR1D1, SLC6A4, COMT, DRD1, BDNF, NTRK2	AL157359.3 AL157359.4 (dos ARNs no codificantes)	—
Síndrome de Stevens–Johnson inducido por carbamazepina	HLA-B*1502 (ancestros chinos), HLA-A*3101 (Ancestros europeos)	—	HLA-B*1502, HLA-A*3101
Compromiso hepático y anomalías metabólicas inducidas por valproato	POLG, GNB3, CPS1, OTC	—	POLG, CPS1, OTC
Respuesta a antipsicóticos	DRD2, DRD3, HTR2A, HTR1A, HTR2C, COMT, GNB3, BDNF, ZNF804A, CYP2D6, CYP2C19, ABCB1	DRD2, ATP1A2, PDE4D, GPR98, NR3C1, MEIS2	CYP2D6, CYP2C19, DRD2, HTR2A, HTR2C
Aumento de peso inducido por antipsicóticos	HTR2C, MC4R, ADRA2A, DRD2, GNB3, INSG2	PTPRD	HTR2C
Disquinesia tardía inducida por antipsicóticos	CYP2D6, DRD2, HTR2A, HSPG2, SLC18A2, DPP6	ZNF202, rs17022444 y rs7669317 (PNSs intragénicos)	CYP2D6, DRD2, HTR2A
Agranulocitosis inducida por clozapina	HLA-DQB1	HLA-DQB1, HLA-B, SLCO1B3, SLCO1B7, UBAP2, STARD9	HLA-DQB1

Estudios de asociación del genoma. GWAS

Hallazgos más interesantes replicados para cada clase de medicación psicotrópica y aplicaciones clínicas existentes

Farmacocinética

Los procesos centrales responsables del metabolismo de antidepresivos son catalizados por enzimas del citocromo P450 (CYP450) (reacciones de fase I), mientras que las enzimas uridina 5-difosfo-glucuronosiltransferasa (reacciones de fase II) tienen un papel marginal; por lo tanto, no se tratan en este artículo.

La superfamilia CYP450 es una clase de enzimas que abarca más de 50 isoformas, con un papel principal en la oxidación y reducción de sustancias tanto endógenas como xenobióticas (reacciones de fase I). Las isoenzimas principalmente implicadas en el metabolismo de antidepresivos son CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 y CYP2B6; CYP2D6 y CYP2C19 han recibido la mayor atención en los estudios existentes. Los genes que codifican estas isoformas son altamente polimórficos y los alelos pueden mostrar actividad normal, parcial o totalmente defectuosa, definiendo algunos grupos metabolizadores según la combinación de alelos, es decir, metabolizadores lentos (ML), que carecen de enzimas funcionales debido a dos copias defectuosas de los alelos; metabolizadores intermedios (MI), que generalmente portan un alelo funcional y uno defectuoso, o dos alelos parcialmente defectuosos; metabolizadores rápidos (MR), portadores de dos genes funcionales; y metabolizadores ultrarrápidos (MUR), portadores de más de dos copias activas de un gen CYP450 o polimorfismos funcionales asociados con una mayor expresión génica o funcionalidad proteica. El grupo metabolizador de pertenencia muestra una correlación demostrada con la farmacocinética de antidepresivos (ej. niveles plasmáticos del fármaco y metabolitos, vida media plasmática, clearance oral), mientras que la posible asociación con la respuesta antidepresiva y los efectos secundarios es

controvertida.⁽¹⁰⁾ Algunos estudios reportaron que los ML pueden tener un mayor riesgo de efectos secundarios inducidos por antidepresivos, mientras que los MUR pueden ser menos propensas a mostrar una respuesta positiva al tratamiento, pero otros no informaron ninguna asociación.^(10,11) Varias razones pueden ser responsables de esta inconsistencia: (1) no existe una correlación clara entre los niveles plasmáticos de antidepresivos y la respuesta (con la excepción de los ADT), lo que refleja la diferencia entre la concentración de antidepresivos en el cerebro y el plasma; por lo tanto, se espera que las diferencias en la respuesta entre los grupos metabolizadores CYP450 sean pequeñas como máximo; (2) los grupos metabolizadores de los extremos, particularmente las ML, son bastante raros en la mayoría de las poblaciones (ej., los ML del CYP2C19 representan el 2% en las poblaciones caucásicas) y los estudios existentes probablemente no tuvieron suficiente poder para detectar diferencias en grupos metabolizadores extremos; no se realizó ningún metanálisis de la evidencia existente.

El gen1 miembro de la subfamilia B de transportadores dependientes de ATP (ABCB1), que codifica la glicoproteína P (P-gp), es el gen más relevante en el transporte de antidepresivos. La P-gp es una bomba de eflujo de fármacos dependiente de ATP para compuestos xenobióticos que limita la recaptación y la acumulación en el cerebro de algunos fármacos lipofílicos, incluyendo una cantidad de antidepresivos. Algunos polimorfismos del de ABCB1 (rs2032582, rs1045642, rs2032583, rs2235040) fueron asociados con la expresión o función de la P-gp alterada y, por lo tanto, parecen ser de particular interés en el campo de la farmacogenética. Se encontró una mayor eficacia del tratamiento en los portadores del genotipo rs2032582 TT, el alelo C rs2032583 y del alelo rs2235040 A. Estas variantes pueden tener un impacto en la respuesta al tratamiento con antidepresivos al afectar el transporte de drogas a través de la barrera hemoto-encefálica con un mecanismo que no implica modificación de la concentración plasmática del fármaco.⁽¹²⁾ Existe evidencia preliminar que sugiere que las variantes de ABCB1 pueden proporcionar una guía clínica válida para la prescripción de antidepresivos.⁽¹³⁾

Farmacodinamia

Se cree que los antidepresivos ejercen su acción terapéutica a través de la modulación de monoaminas, al menos en parte; por lo tanto, los genes implicados en la transmisión monoaminérgica han recibido mucha atención en los estudios farmacogenéticos. La serotonina (5-HT) tiene un papel principal en la regulación del estado de ánimo y las emociones.⁽¹⁴⁾ El gen SLC6A4 codifica para el recaptador de serotonina (SERT), uno de los principales sitios de acción de los antidepresivos; por lo tanto, ha sido el más ampliamente estudiado. Un polimorfismo funcional de inserción / deleción (5-HTTLPR) en el promotor de este gen influye a nivel transcripcional. En detalle, el alelo largo (L) de 16 repeticiones produce el doble de la expresión basal en comparación con el alelo corto (S) de 14 repeticiones. El alelo L se ha asociado con una mejor eficacia antidepresiva y menor riesgo de efectos secundarios, especialmente en pacientes de ascendencia caucásica tratados con ISRS, a pesar de que no todos los estudios fueron concordantes.⁽¹⁵⁻¹⁶⁾ Los estudios en pacientes de ascendencia asiática produjeron resultados controvertidos, posiblemente como consecuencia de: (1) diferentes frecuencias alélicas de 5-HTTLPR en las poblaciones (42% de los caucásicos portan el alelo S en comparación con 79% de los asiáticos) y (2) variantes genéticas del gen SLC6A4 o genes relacionados que pueden influenciar la regulación de la expresión génica. Otros polimorfismos funcionales dentro del gen SLC6A4 han proporcionado resultados más controvertidos en comparación con 5 HTTLPR. Se reportó que la variante rs25531 G junto con el alelo 5-HTTLPR S reduce la expresión génica, anulando el efecto protector del alelo L, pero la mayoría de los estudios no lograron demostrar un efecto sobre la eficacia de los antidepresivos.⁽¹⁷⁾ La variante de 12 repeticiones en el Stin2 con número variable de repetición en tándem (variable number tandem repeat -VNTR) se asoció con una expresión génica más alta y puede determinar mayores posibilidades de respuesta en pacientes de etnia asiática, pero se dispone de pocos datos con alta heterogeneidad.⁽¹⁸⁾

Entre los genes serotoninérgicos, los receptores 5-HT también fueron ampliamente investigados, especialmente los receptores 5-HT 2A (HTR2A) y 1A (HTR1A). Los códigos HTR2A para el principal receptor serotoninérgico postsináptico excitatorio y varios polimorfismos en este gen se asociaron con la respuesta antidepresiva, principalmente a los ISRS. Los polimorfismos más estudiados fueron rs7997012, rs6311 y rs6313, y para el primer homocigoto para el alelo A se observó una reducción del 18% en el riesgo absoluto de no tener respuesta al tratamiento.⁽¹⁹⁾ El alelo HTR2A rs6311 G se asoció débilmente con la respuesta antidepresiva en las poblaciones asiáticas, mientras que rs6313 arrojó resultados principalmente negativos.⁽¹⁸⁾ El gen HTR1A codifica para un autorreceptor, expresado a nivel postsináptico y presináptico, con el rol de prevenir la liberación posterior de 5-HT por medio de retroalimentación negativa. Respecto al gen HTR1A, rs6295 fue el polimorfismo más investigado porque el alelo G se asoció con una regulación al alza (up regulation) del receptor, que supuestamente contrarresta la acción antidepresiva. La evidencia meta-analítica demostró que el gen rs6295 podría no tener un rol en la respuesta antidepresiva,⁽¹⁸⁾ pero podría modular la respuesta sólo en pacientes con características clínicas particulares, por ejemplo, en depresión melancólica.⁽²⁰⁾

Hay otros genes que son relevantes en el metabolismo de las monoaminas (síntesis y degradación), como triptófano hidroxilasa (TPH), catecol-O-metiltransferasa (COMT) y monoaminoxidasa (MAO). La TPH cataliza el paso limitante en la biosíntesis de 5-HT. Se han identificado dos isoformas principales de TPH, TPH1 y TPH2; ambas se expresan en el cerebro, pero los estudios farmacogenéticos se centraron en la primera porque se reportó polimorfismo funcional rs1800532 dentro de ella. El gen rs1800532 (A218C) está localizado en un sitio de unión potencial al factor de transcripción GATA (es decir, un sitio en el ADN que regula la unión de factores de transcripción) y el alelo A más raro se asocia con menor expresión génica y disminución de la síntesis de 5-HT. De acuerdo con la teoría monoaminérgica de la depresión, esto puede determinar una peor eficacia antidepresiva. Los estudios farmacogenéticos, sin embargo, arrojaron resultados heterogéneos y en su mayoría negativos.⁽¹⁸⁾ No se estableció ninguna correlación con los efectos secundarios inducidos por antidepresivos.⁽¹⁵⁾

En el gen COMT el rs4680 funcional (Val108 / 158Met) se ha considerado particularmente relevante ya que el homocigoto Val / Val cataboliza la dopamina (DA) hasta cuatro veces la tasa de homocigoto Met / Met, con un efecto modulador sobre la biodisponibilidad de DA en la corteza frontal. Los estudios farmacogenéticos reportaron principalmente la variante Met como el alelo favorable para la respuesta antidepresiva, con un efecto de dosis alélica (mejor resultado en portadores Met / Met y resultado intermedio en portadores Met / Val), acorde a la teoría monoaminérgica de la depresión.⁽¹⁷⁾ La evidencia metaanalítica reciente no confirmó esta asociación.⁽¹⁸⁾

La MAO tiene dos isoformas conocidas, MAOA y MAOB: la primera metaboliza noradrenalina (NA) y 5-HT y contribuye a la degradación de DA. Un VNTR funcional interesante se encuentra dentro del promotor del gen MAOA: esta variante regula la transcripción y está relacionado con los cambios en la actividad de la enzima. En línea con esto, se correlacionó con las concentraciones de ácido 5-hidroxiindolacético (el principal metabolito de 5-HT) en el líquido céfalo raquídeo (LCR). A pesar de hallazgos preclínicos prometedores, los estudios farmacogenéticos no lograron establecer ninguna correlación concluyente con los resultados clínicos.⁽¹⁷⁾

Finalmente, se estudiaron otros transportadores monoaminérgicos además de SERT, de una manera más marginal.

El gen SLC6A2 codifica para el transportador NA, que se encuentra entre los blancos moleculares principales de los antidepresivos, especialmente algunos ADT y duales. Los estudios farmacogenéticos reportaron alguna evidencia de asociación con polimorfismos en este gen (rs5569, rs2242446, rs36024), pero aún faltan hallazgos confirmatorios.⁽²¹⁾ En comparación con 5-HT y NA, el sistema dopaminérgico ha sido menos investigado en farmacogenética antidepresiva, aunque los datos preclínicos y clínicos respaldan su participación en la patogénesis de TDM. Varios estudios respaldaron el rol del gen DRD2 (receptor D2 de dopamina) en la farmacodinamia de los

antidepresivos, lo que lleva a la hipótesis de que la vía dopaminérgica mesolímbica puede representar una vía común final en la acción antidepresiva.⁽¹¹⁾ Sin embargo, los estudios farmacogenéticos que investigan el polimorfismo funcional DRD2 rs1801028 (S311C) informaron hallazgos negativos. Se alcanzaron resultados prometedores para rs 4245147, aunque aún faltan confirmaciones.⁽²²⁾

La hipótesis neurotrófica del TDM se formuló después de la observación de que la atrofia del hipocampo posterior al estrés fue revertida por antidepresivos en paralelo a un aumento en la expresión de factores neurotróficos, especialmente el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). El PNS Valina 66 Metionina (Val66Met) (rs6265) es la variante más investigada dentro del gen BDNF. El análisis *in vitro* ha demostrado que la variante de la proteína BDNF Met es una forma menos eficaz en la vía secretoria que la proteína BDNF Val, lo que implica una disminución de la secreción. En humanos, el alelo Met rs6265 se ha asociado con volumen hipocampal reducido, rendimiento cognitivo reducido y trastornos psiquiátricos, incluidos los trastornos del estado de ánimo y ansiedad, a pesar de que ninguna de estas asociaciones se ha replicado de manera consistente.⁽²³⁾ Los estudios farmacogenéticos reportaron principalmente una mejor respuesta en el genotipo de heterocigotos, particularmente en poblaciones asiáticas posiblemente debido a la considerable diversidad de alelos de BDNF y haplotipos entre las poblaciones mundiales.⁽¹⁸⁾ Este resultado puede explicarse por modelos animales que muestran que aunque BDNF ejerce un efecto antidepresivo, la sobreexpresión de BDNF puede aumentar la plasticidad inducida por el estrés en la amígdala y aumentar los comportamientos propios de la ansiedad.⁽²⁴⁾

Las proteínas de señalización de segundo mensajero también están involucradas en la generación de respuestas celulares que participan en la plasticidad neuronal. GNB3 codifica la proteína de unión a nucleótidos de guanina (proteína G), polipéptido beta 3, que participa en la generación de segundos mensajeros en respuesta a una serie de señales, como neurotransmisores y hormonas. El alelo T del polimorfismo rs5443 (C825T) conduce a una variante de empalme que da como resultado una actividad alterada de la proteína. Los portadores de los alelos T muestran una mejor respuesta a los antidepresivos, aunque también se informaron resultados controvertidos.⁽¹⁸⁾

La disfunción del eje hipotalámico-hipófiso-adrenal (HHA) es una de las principales anomalías neuroendocrinas que se encuentran en el TDM. La proteína de unión a FK506 51 (gen FKBP5) actúa como un factor clave en el eje HHA modulando la sensibilidad del receptor de glucocorticoides (RG). Cuando FKBP5 se une al complejo receptor, el cortisol se une con menor afinidad y la translocación nuclear de este receptor ocurre en menor medida. La expresión de FKBP5 es inducida por la activación de RG, como un ciclo de retroalimentación ultracorto para la sensibilidad de RG. Varios polimorfismos (rs3800373, rs1360780, rs9296158, rs9470080) se asociaron con expresión aumentada de FKBP5 y conducen a una mayor resistencia del RG y a una menor eficacia de la retroalimentación negativa del eje de la hormona del estrés; por lo tanto, pueden aumentar el riesgo de TDM e influir en la eficacia antidepresiva. El efecto de rs1360780 y rs3800373 sobre la respuesta antidepresiva fue el más apoyado⁽¹⁸⁾ teniendo el primero evidencia preliminar de utilidad clínica para orientar la prescripción de antidepresivos.⁽²⁵⁾ Otros genes del eje HHA menos investigados son los receptores 1 y 2 de la hormona liberadora de corticotrofina (CRHR1 y CRHR2) y el de RG, codificado por el gen NR3C.

Se han sugerido una serie de variantes para influir en la respuesta antidepresiva, pero los resultados son heterogéneos y se necesitan más estudios.⁽¹⁷⁾

Estudios de asociación de genoma completo

Los estudios de asociación de genoma completo (GWAS) sobre la respuesta a antidepresivos y efectos secundarios no tuvieron gran éxito en la identificación de los polimorfismos individuales que influyen en estos rasgos. Por otro lado, el uso de pruebas agregadas proporcionó algunos hallazgos alentadores, ya que aumentan la potencia de los GWAS en comparación con el análisis de PNS. Por

ejemplo, se requiere un tamaño de muestra de aproximadamente 2000 sujetos en un GWAS para proporcionar el poder adecuado para identificar variantes individuales asociadas con un rasgo binario con una heredabilidad de aproximadamente 40%. El aumento de potencia en un enfoque agregado puede atribuirse a la reducción en el número de pruebas realizadas y a la captura de los efectos acumulativos de diversas variantes (la interrupción del funcionamiento de un gen o vía molecular es el resultado de los efectos acumulativos de las variantes dentro de él).⁽²⁶⁾ Estas consideraciones pueden explicar al menos parcialmente los resultados negativos encontrados por medio de los GWAS sobre la respuesta antidepresiva y sus metanálisis en muestras de origen mayormente caucásico.^(27, 28) El escenario no cambia mucho cuando se consideran los GWAS realizados en muestras asiáticas,⁽²⁹⁾ pero un estudio reportó algunas señales significativas de todo el genoma en el gen AUTS2 (rs7785360 y rs12698828), un gen implicado en trastornos del desarrollo neurológico, incluido el autismo, pero también en trastornos esquizoafectivos o afectivos bipolares.⁽³⁰⁾ Este último estudio aplicó un diseño de múltiples etapas (es decir, la muestra se dividió en tres submuestras para la replicación enfocada de los hallazgos iniciales) y esta estrategia puede aumentar el poder. De todos modos, las señales AUTS2 no se replicaron en otras muestras. Los resultados del GWAS no fueron más exitosos para los efectos secundarios inducidos por antidepresivos.^(31, 32) Este último sí reportó un hallazgo significativo en todo el genoma en un PNS intrónico dentro de EMID2 (colágeno alfa-1), mediando los efectos del citalopram en los efectos secundarios de la visión / audición. Además de la relevancia clínica poco clara de estos efectos secundarios, la asociación no se replicó.

Los enfoques agregados consistieron principalmente en el análisis de vías moleculares, es decir, el análisis de todas las variantes genéticas en un grupo de genes funcionalmente relacionados entre sí (por ejemplo, un proceso químico, una cascada de señalización celular, proteínas que contribuyen a funciones celulares particulares, como la adhesión o migración celular, supervivencia o proliferación). Por lo tanto, generalmente se requieren datos de todo el genoma para realizar el análisis de la vía molecular en cuestión. Las vías más fuertemente sustentadas en la respuesta antidepresiva están involucradas en los procesos de neuroplasticidad e inflamación. De hecho, la vía de potenciación a largo plazo, la vía de la actividad del transportador transmembrana de catión inorgánico y la vía GAP4333 están implicadas en la plasticidad y neurogénesis del hipocampo y se asociaron con la eficacia antidepresiva.^(33,34,35) Estas vías incluyen una serie de genes que codifican para el receptor de glutamato (GRM1, GRM5, GRIA1, GRIN2A, GRIN2B, GRIN2C), canales de Ca²⁺ dependientes del voltaje postsinápticos tipo L (CACNA1C, CACNB1), reguladores de la neurotransmisión gabaérgica y glutamatérgica (ej., ZDHHC7, NRG1 y HOMER1) y procesos de adhesión celular (por ejemplo, FN1, EFNA5 y EPHA5). Algunas vías que median en los procesos inflamatorios también se asociaron con la respuesta antidepresiva, en detalle: la vía de señalización del receptor de células B KEGG, la vía de presentación y procesamiento de antígeno y la vía del factor de necrosis tumoral.^(33,35,36) Los valores de riesgo poligénico (PRS) son otro enfoque agregado que se ha desarrollado recientemente para tener en cuenta el efecto acumulativo de una serie de variantes en rasgos complejos y la observación de que las variantes individuales pueden no tener efectos significativos per se, sino en conjunto con otras variantes. El enfoque más utilizado consiste en calcular los valores de riesgo poligénico (PRS) como la suma de los alelos asociados, ponderados por el tamaño del efecto, para los polimorfismos con valores de P menores que los umbrales predefinidos en una muestra de entrenamiento, y luego probar la capacidad predictiva del PRS en una replicación o muestra objetivo. La flexibilidad se permite al establecer el umbral de P, es decir, se pueden probar de varios a miles umbrales de P con el objetivo de mejorar la predicción al precio de un cierto grado de incertidumbre. Este enfoque ha producido aún pocas aplicaciones en la farmacogenómica antidepresiva,⁽²⁷⁾ pero se espera que tenga un uso más extendido en los próximos años.

Aplicaciones clínicas

Las aplicaciones clínicas disponibles se basan en pocos genes seleccionados de los resultados de los estudios de asociación de genes candidatos. Una serie de pruebas farmacogenéticas son comercializadas por compañías privadas, pero aún no están recomendadas por las guías clínicas y no son reembolsadas por los sistemas de salud pública. La razón principal es la falta de demostración de efectividad y de relación costo / beneficio favorable independientemente de las compañías productoras, ya que los algoritmos de predicción no están disponibles públicamente.

Algunos de los genes incluidos en estas pruebas farmacogenéticas son SLC6A4, genes para receptores de serotonina, isoformas del CYP450, COMT, BDNF.(12) Pocos genes han sido probados para su aplicación clínica con fines de guiar el tratamiento antidepresivo en instituciones académicas, por ejemplo ABCB1 y FKBP5, con pruebas preliminares positivas.(13,25) Actualmente, los únicos polimorfismos incluidos como biomarcadores farmacogenéticos en el etiquetado de medicamentos antidepresivos son CYP2C19 y CYP2D6 según la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA)⁽³⁷⁾ por el posible mayor riesgo de efectos secundarios, toxicidad y interacciones medicamentosas y posible necesidad de ajustes de dosis en metabolizadores lentos. Las guías clínicas, como las proporcionadas por el Grupo de Trabajo de Farmacogenética Clínica (CPIC) y la Asociación Real Holandesa para el Avance en Farmacia - Grupo de Trabajo de Farmacogenética (DPWG), incluyen recomendaciones basadas en los grupos funcionales CYP2C19 y CYP2D6, similares a las incluidas en las etiquetas del medicamento. Actualmente, existen aproximadamente 20 antidepresivos de diferentes clases que tienen biomarcadores farmacogenéticos de acuerdo con estas guías y en varios casos se incluyen recomendaciones de dosificación basadas en la funcionalidad CYP2C19 y CYP2D6, por ejemplo, para algunos ATC (p. ej., amitriptilina, clomipramina, nortriptilina) e ISRS (p. ej., citalopram, escitalopram, paroxetina).⁽³⁸⁾

Teniendo en cuenta la naturaleza compleja de los mecanismos de acción antidepresivos y el reciente desarrollo de pruebas agregadas, las aplicaciones clínicas futuras pueden incluir matrices diseñadas para contemplar una serie de polimorfismos en todo el genoma, en genes o vías específicos, y pueden ser capaces de clasificar cada paciente dentro de un espectro de riesgo de no respuesta o efectos secundarios.

Estabilizadores del ánimo

En comparación con la extensa literatura sobre los antidepresivos, la farmacogenética de las drogas estabilizadoras del estado de ánimo ha sido menos investigada. Los fenotipos de interés en el trastorno bipolar van desde la manía aguda hasta la depresión, pero la mayoría de los estudios se centran en la prevención de recaídas. Se publicaron relativamente pocos estudios y se centraron casi exclusivamente en el litio. Existe evidencia consolidada que sugiere que la respuesta al litio es un rasgo familiar, por lo que es un objetivo adecuado para los estudios genéticos. Específicamente, aproximadamente un tercio de los pacientes tratados con litio son excelentes respondedores, mostrando una prevención total de los episodios: estos pacientes se caracterizan clínicamente por un curso clínico episódico, remisión completa, antecedentes familiares de trastorno bipolar, ausencia de comorbilidad psiquiátrica y temperamento hipertímico. El trastorno bipolar que responde al litio puede constituir un subtipo distintivo del trastorno con una carga genética importante.⁽³⁹⁾

Genes Candidatos

Los genes candidatos se seleccionaron sobre la base de los mecanismos de acción del litio y / o la neurobiología del trastorno bipolar. Se relacionan principalmente con la vía de señalización del inositol, el sistema de señalización circadiano, varios sistemas de neurotransmisores y la neuroprotección. Pocos hallazgos se replicaron al menos en dos estudios e involucraron ocho genes (INPP1, GSK-3 β , NR1D1, SLC6A4, COMT, DRD1, BDNF y NTRK2).

El agotamiento del inositol es una de las primeras hipótesis formuladas para explicar el mecanismo de acción del litio. La vía del fosfato de inositol es un sistema de segundo mensajero involucrado en

la transducción de señales. El litio inhibe directamente dos enzimas importantes de este sistema: la inositol monofosfatasa y la inositol polifosfatasa, lo que lleva a una reducción de los niveles de inositol. Basándose en la evidencia de que esta inhibición es más pronunciada cuando la concentración del sustrato es alta, se ha sugerido que el litio actúa en este sistema solo en caso de una sobreactivación patológica. Aunque los resultados prometedores de las investigaciones preclínicas apoyan la hipótesis de agotamiento del inositol, los hallazgos farmacogenéticos fueron mucho menos concluyentes. Se informó una asociación entre la respuesta al litio y un polimorfismo del gen inositol polifosfato 1-fosfatasa.⁽⁴⁰⁾

Uno de los objetivos moleculares más investigados del litio es la enzima glucógeno sintetasa quinasa 3 (GSK-3 β), involucrada en la plasticidad sináptica, la apoptosis y el ciclo circadiano. A través de su inhibición, el litio afecta a un gran número de objetivos hacia abajo en la cascada molecular, incluidos varios factores de transcripción y la vía de señalización Wnt. El PNU 50T / C en GSK-3 β , que interrumpe un sitio de unión al factor de transcripción en el promotor y produce un empalme génico alterado, puede estar asociado con la respuesta al litio; un papel para esta variante farmacogenética ha sido ampliamente documentado. En una red que coordina los ritmos circadianos, la GSK-3 β interactúa con varias proteínas, incluida Rev-Erba, codificada por el gen NR1D1, y una variante de NR1D1 posiblemente esté asociada con la respuesta profiláctica de litio.⁽⁴¹⁾

Se hipotetizó que variantes en los genes involucrados en la neurotransmisión afectan la respuesta al litio, similar a los antidepresivos. En particular, el polimorfismo del promotor funcional (5-HTTLPR) del gen SERT (SLC6A4) puede influir en la respuesta al litio de manera similar a la respuesta antidepresiva: el alelo S, asociado con un nivel de expresión génica más bajo, puede predisponer a la falta de respuesta al litio; este es el hallazgo farmacogenético más replicado para la respuesta al litio hasta la fecha. La variante COMT rs4680 (Val108 / 158Met) puede modular la respuesta al litio además de la respuesta antidepresiva. El alelo Met, que resulta en un catabolismo de DA más bajo, parece ser la variante favorable. Por último, mencionamos el polimorfismo A / G -48 en el gen del receptor dopaminérgico D1 (DRD1) para el cual el alelo G y el genotipo G / G se asociaron con una predisposición a la enfermedad bipolar y un efecto profiláctico más deficiente del litio.⁽⁴¹⁾

En el contexto de la hipótesis neurotrófica de los trastornos bipolares, el BDNF y el receptor TrkB desempeñan un papel importante en el mecanismo de acción del litio. Dos polimorfismos dentro del gen del BDNF, Val66Met y -270 C / T, podrían ser relevantes para la acción profiláctica del litio. El Val66Met en el BDNF puede interactuar con el SLC6A4 5-HTTLPR, teniendo el genotipo Val / Val y el alelo S un efecto sinérgico que predispone a la falta de respuesta al litio.⁽⁴²⁾ El BDNF se une al receptor TrkB, codificado por el gen NTRK2; las variantes en este gen pueden predecir la respuesta de litio, pero solo en pacientes que experimentan manía eufórica, lo que sugiere una base genética para este bien conocido predictor clínico de buena respuesta.⁽⁴³⁾

La farmacogenética de los efectos adversos relacionados con el litio no fue suficientemente explorada. Puede haber una asociación entre el alelo C en el polimorfismo funcional de -50 C / T de la GSK3B y una disminución en la función renal, un evento adverso muy común del litio en pacientes bipolares tratados con este agente a largo plazo.⁽⁴⁴⁾

Estudios de asociación de genoma completo

En los últimos años, los estudios de asociación de genoma completo sugirieron diversas variantes genéticas que podrían estar asociadas con la respuesta de litio.⁽⁴⁵⁻⁴⁸⁾ Sin embargo, la mayoría de estos GWAS estaban limitados por el tamaño pequeño de la muestra. Los abordajes de colaboración como el Consorcio Internacional sobre Genética del Litio (ConLiGen)⁽⁴⁹⁾ tienen el potencial de superar las limitaciones de los estudios anteriores mediante la recopilación de grandes cohortes de pacientes con seguimiento a largo plazo. En 2016, el estudio más grande sobre respuesta al litio realizado hasta la fecha (más de 2500 individuos, reclutados de 22 sitios del ConLiGen)

reportó datos intrigantes que respaldan el papel de dos ARN no codificantes (ncRNAs), AL157359.3 y AL157359.4, en la respuesta al litio.⁽⁵⁰⁾ Los ncRNAs son moléculas de ARN que no se traducen en una proteína y actúan como reguladores importantes de la expresión génica; se clasifican analíticamente como ncRNAs largos (más de 100 nucleótidos de longitud) y ncRNA pequeños (menos de 100 nucleótidos de longitud) según su tamaño molecular.⁽⁵¹⁾ El hallazgo mencionado también se replicó en una pequeña muestra independiente de pacientes bipolares evaluados prospectivamente para la respuesta de litio.⁽⁵²⁾ En el futuro se dispondrá de resultados valiosos gracias a iniciativas en curso, como el estudio Farmacogenómica del Trastorno Bipolar, un ensayo prospectivo abierto no aleatorizado de monoterapia con litio.⁽⁵³⁾

Utilizando un abordaje agregado, fue posible identificar una vía reguladora glutamatérgica, expresada en las mismas regiones del cerebro sujetas a pérdida de volumen de tejido en el trastorno bipolar, que media la respuesta al litio en individuos de ascendencia europea. Esta red comprende varios genes que codifican factores de transcripción (ARNTL, CREB1, NR1D1), subunidades de canales de calcio (CACNG2, CACNA1C), proteínas para la transmisión sináptica de glutamato (SLC1A2, GRIA2), reguladores de la actividad del canal de sodio (ANK3) y remodelación de la cromatina (CDKN1A), y el gen GSK3B mencionado anteriormente.⁽⁵⁴⁾

Aplicaciones clínicas

La carbamazepina, la lamotrigina y el ácido valproico se usan comúnmente como estabilizadores del ánimo, pero se investigaron en un número relativamente menor de estudios de farmacogenética en comparación con el litio. Sin embargo, los hallazgos encontrados llevaron a algunas aplicaciones clínicas. El descubrimiento más relevante se refiere a un efecto adverso raro, pero potencialmente fatal, conocido como necrólisis epidérmica tóxica o síndrome de Stevens-Johnson (SSJ). Los pacientes de ascendencia china Han que portan el marcador del antígeno leucocitario humano (HLA) conocido como HLA-B * 1502 tienen más probabilidades de desarrollar SSJ cuando se exponen a la carbamazepina. Las pruebas clínicas para este marcador, que también está presente en otras poblaciones asiáticas, han sido incluidas como una "advertencia en un recuadro" en el etiquetado de carbamazepina por la FDA.⁽⁵⁵⁾ En poblaciones de ascendencia europea, el HLA-B * 1502 es poco frecuente, pero en este grupo se informó que los portadores del alelo HLA-A * 3101 tienen un incremento de riesgo similar de desarrollar el SSJ. Esta última variante es también un factor de riesgo para el desarrollo de una reacción cutánea adversa entre los asiáticos, aunque es más rara en este grupo étnico.⁽⁵⁶⁾

Algunos genes se han asociado con efectos secundarios inducidos por valproato y se han incluido en las etiquetas de los medicamentos de acuerdo con varias agencias reguladoras. La insuficiencia hepática inducida por valproato se relacionó con el agotamiento del ADN mitocondrial y mutaciones en el gen POLG que codifica para la gamma polimerasa del ADN mitocondrial, en pacientes pediátricos.^(57, 58) Por lo tanto, la FDA de E.E.U.U ha recomendado las pruebas del gen POLG en niños / adolescentes, ya que tienen un riesgo particular de desarrollar toxicidad hepática inducida por valproato.⁽⁵⁹⁾ Las variantes en los genes que codifican la carbamoil fosfato sintetasa 1 (CPS1) y la ornitina transcarbamilasa (OTC) tienen un impacto en el riesgo de hiperamonemia por deterioro del ciclo de la urea en pacientes tratados con valproato. En un pequeño estudio, el polimorfismo rs1047891A (4217C> A) de la CPS1 se asoció con un mayor riesgo de hiperamonemia al recibir un tratamiento combinado de valproato con dos o más antieilépticos.⁽⁶⁰⁾ Este PNS también está asociado con una menor actividad de CPS1.⁽⁶¹⁾ Finalmente, la deficiencia de OTC, un trastorno semidominante ligado al cromosoma X, es el defecto hereditario más común en la génesis de urea resultante en hiperamonemia.⁽⁶²⁾ Las variantes perjudiciales en CPS1 u OTC contraíndican el tratamiento con valproato según las etiquetas de medicamentos proporcionadas por la Agencia de Productos Médicos y Productos Farmacéuticos (PMDA) y la Corporación de Servicios de Atención Médica (HCSC).⁽³⁸⁾

Antipsicóticos

La farmacogenética de los antipsicóticos de segunda generación (SGA) ha sido más investigada en comparación con los antipsicóticos de primera generación (FGA). Los antipsicóticos se utilizan de forma rutinaria en el tratamiento no solo de la esquizofrenia y los trastornos del espectro relacionados, sino también para los trastornos del estado de ánimo y otras afecciones, como el trastorno obsesivo-compulsivo, los trastornos de la alimentación o los trastornos del comportamiento. Sin embargo, los fenotipos investigados se relacionan principalmente con los trastornos del espectro de la esquizofrenia e incluyen respuesta en la enfermedad aguda, profilaxis a largo plazo y son responsables de los efectos secundarios.

Genes candidatos

Al igual que los antidepresivos y los estabilizadores del estado de ánimo, los genes candidatos investigados como factores predictivos de los resultados del tratamiento antipsicótico están implicados en la farmacocinética o farmacodinamia de estos fármacos. En el caso de los antipsicóticos, se ha prestado especial atención a los mecanismos dinámicos y cinéticos relevantes a los efectos secundarios. Los efectos secundarios perjudiciales del tratamiento con antipsicóticos son, de hecho, uno de los factores de predicción más sólidos del incumplimiento informado por los pacientes que cursan el primer episodio de esquizofrenia, con un índice de incumplimiento estimado de 42%.⁽⁶³⁾ Se han investigado particularmente el aumento de peso inducido por antipsicóticos (AIWG), la disquinesia tardía (TD) y la agranulocitosis inducida por clozapina (CIA)

Farmacocinética

Los genes candidatos relevantes para la farmacocinética de los antipsicóticos son esencialmente los mismos implicados en el metabolismo antidepresivo, es decir, las isoenzimas de la superfamilia CYP450 y el gen ABCB1.

Como se describió anteriormente, los polimorfismos funcionales en los genes CYP450 conducen a una actividad catalítica disminuida o incrementada, distinguiendo así diferentes grupos metabolizadores. Aproximadamente el 40% de los antipsicóticos son sustratos principales de CYP2D6, el 23% de CYP3A4 y el 18% de CYP1A2.⁽⁶⁴⁾ CYP2D6 no es inducible y el genotipo afecta fuertemente la biodisponibilidad de muchos antipsicóticos. Se informó que los metabolizadores pobres de CYP2D6 tienen niveles de risperidona, haloperidol, aripiprazol y perfenazina corregidos a dosis más altas después del tratamiento con antipsicóticos. Sin embargo, la variación genética en CYP2D6 parece ejercer una influencia más fuerte en la aparición de efectos adversos que en la respuesta a la medicación, probablemente porque los niveles plasmáticos de antipsicóticos a menudo no se correlacionan con la respuesta al tratamiento.⁽⁶⁵⁾ Específicamente, los metabolizadores deficientes o intermedios de CYP2D6 probablemente tienen un mayor riesgo y severidad de TD en comparación con los metabolizadores extensos. TD es un síntoma extrapiramidal específico (EPS) caracterizado por repetición y movimientos involuntarios, como hacer muecas, parpadeo rápido y chasquido de labios. Es un efecto secundario potencialmente irreversible experimentado por aproximadamente el 25% de los pacientes tratados a largo plazo con FGA.⁽⁶⁶⁾ También se demostró que los metabolizadores pobres de CYP2D6 tienen un mayor riesgo de efectos proarrítmicos cuando se tratan con pimozida, uno de los antipsicóticos de mayor riesgo con respecto a este tipo de efecto secundario. Por lo tanto, ahora se recomienda la genotipificación del CYP2D6 en la etiqueta del producto pimozide de EE. UU. Antes de exceder 4 mg de pimozida al día en adultos o 0.05 mg / kg / día en niños.⁽⁶⁷⁾ CYP3A4 es la isoforma CYP450 más abundante en el hígado humano; es inducible, y su actividad puede ser alterada por medicamentos. Los estudios disponibles no sugirieron ningún efecto del genotipo CYP3A4 en los niveles de antipsicóticos en plasma de clozapina⁽⁶⁸⁾ y risperidona,⁽⁶⁹⁾ aunque la disminución de la actividad del alelo CYP3A4 * 1G se asoció con una mejoría mayor en los síntomas psicóticos.⁽⁶⁹⁾ La enzima CYP1A2 es inducible, pero la genética es responsable de una

gran proporción de variabilidad en su actividad. Representa hasta el 70% de Clozapina y 60% del metabolismo de la olanzapina. Las personas con fenotipos ultrarrápidos CYP1A2 tienden a experimentar retraso o falta de respuesta a estos dos antipsicóticos.⁽⁷⁰⁾

La P-glicoproteína o P-gp (codificada por el gen ABCB1) media el transporte de muchos antipsicóticos a través de la barrera hematoencefálica, incluida la amisulprida, aripiprazol, olanzapina y risperidona. Tres polimorfismos (rs1045642, rs2032582 y rs1128503) en ABCB1 se han investigado en asociación con la eficacia antipsicótica con resultados positivos, a pesar de que los genotipos / alelos de riesgo son parcialmente inconsistentes. Estos SNPs forman un haplotipo bloque (es decir, generalmente se heredan juntos) que se ha asociado con la expresión del gen ABCB1, así como con la actividad de P-gp y la especificidad del sustrato.⁽⁷¹⁾

Farmacodinamia

Los genes que pertenecen a los sistemas neurotransmisores dopaminérgicos y serotoninérgicos se han estudiado particularmente desde su papel central tanto en la eficacia antipsicótica como en la responsabilidad frente a los efectos secundarios.

El bloqueo de los receptores DA, particularmente los receptores D2, se considera el principal mecanismo de acción antipsicótica. Por lo tanto, las variantes genéticas en los receptores de DA que influyen en la densidad del receptor, la expresión y la actividad pueden ser reguladores esenciales de la respuesta al tratamiento individual. El alelo del $_141C$ ins / del polimorfismo en la región promotora DRD2 (rs1799732) está asociado con una menor densidad y actividad de D2 y puede predisponer a un resultado más pobre y al AIWG.^(72, 73) El polimorfismo Taq1A (rs1800497) de DRD2 también se ha estudiado ampliamente: el alelo A1 está asociado con expresión génica reducida en comparación con el alelo A2. No parece tener un impacto significativo en la respuesta antipsicótica,⁽⁷²⁾ pero está fuertemente asociado con TD: los portadores A2 mostraron probabilidades significativamente mayores de desarrollar TD en comparación con los portadores no A2.⁽⁷³⁾ El receptor D3 es otro objetivo importante para algunos antipsicóticos. rs6280 es una variante no sinónimo (es decir, conduce a la sustitución de un aminoácido) en el primer exón de DRD3, asociado con cambios en la densidad del receptor. La variante del alelo (C) puede predecir una mejor respuesta a la clozapina, la olanzapina y posiblemente a otras SGA en poblaciones caucásicas.⁽⁷⁴⁾

Los SGA, en comparación con los FGA, muestran una mayor afinidad por los receptores 5-HT. Se cree que el antagonismo de 5-HT_{2A} contribuye a su reducida propensión a causar EPS / hiperprolactinemia y una mayor eficacia en los síntomas negativos.⁽⁷⁵⁾ Tres polimorfismos dentro de HTR2A han sido ampliamente estudiados. rs6313 (T102C) es un polimorfismo sinónimo dentro de la región de codificación. Se cree que la metilación es responsable del efecto funcional de este SNP, ya que el alelo C se asoció con una menor expresión de HTR2A. Este polimorfismo es débilmente predictivo de la respuesta antipsicótica, particularmente para las SGA (mejor respuesta en los portadores del alelo T), pero hay un fuerte apoyo para su participación en la susceptibilidad a la TD, con el alelo C que confiere un mayor riesgo de desarrollar TD.⁽⁶⁶⁾ El polimorfismo rs6311 (A1438G), localizado en la región promotora de HTR2A, está en desequilibrio de ligamiento (LD) con rs6313 y puede estar asociado con una respuesta antipsicótica, aunque los resultados son inconsistentes con respecto al alelo de riesgo. Finalmente, el polimorfismo erróneo rs6314 (His452Tyr) se asoció repetidamente con la respuesta antipsicótica. El alelo de His confiere mayor eficacia de señalización y afinidad de unión a HTR2A y se asoció con una mejor respuesta a los antipsicóticos. Los efectos de impresión modulan la transcripción de HTR2A en varones; por lo tanto, es mono-paralelo o bialélico dependiendo del individuo. Esto podría complicar la interpretación de los polimorfismos HTR2A en estudios farmacogenéticos, lo que dificulta determinar si las asociaciones observadas son el resultado del genotipo o perfil de expresión debido a la impronta.⁽⁷⁶⁾

El receptor 5-HT_{1A} (gen HTR1A) puede influir en la respuesta del fármaco antipsicótico,

particularmente en términos de síntomas negativos y cognitivos. El polimorfismo rs6295 (C1019G) ha mostrado una asociación consistente con la respuesta antipsicótica, particularmente para SGA, con portadores del alelo G que muestran una mejoría menor de los síntomas negativos. Este polimorfismo se encuentra en la región promotora de HTR1A y afecta a un sitio de unión al factor de transcripción; por lo tanto, el alelo G se asocia con una mayor expresión de genes.⁽⁷⁶⁾

El HTR2C, que codifica el receptor 5-HT_{2C}, mostró la asociación más consistente con AIWG. El aumento de peso es un efecto secundario común y grave del tratamiento antipsicótico, en particular con las SGA, con hasta el 30% de los pacientes que ganan un 7% de su peso inicial. Los antagonistas en el receptor 5-HT_{2C}, incluidos muchos antipsicóticos, pueden aumentar la ingesta de alimentos, a pesar de la saciedad, lo que provoca un aumento de peso. El SNP más estudiado en HTR2C, rs3813929, se encuentra en la región promotora del gen y puede desempeñar un papel en la regulación de la expresión génica. El alelo T está asociado con un aumento de la transcripción del gen, en comparación con el alelo C, y parece ser protector contra el aumento de peso relacionado con los antipsicóticos, quizás al aumentar la expresión génica de HTR2C, que contrarresta parcialmente el efecto antipsicótico antagónico 5-HT_{2C}.⁽⁷³⁾ Otro gen que tiene evidencia convincente de su asociación con el AIWG es el MC4R, que codifica el receptor de melanocortina-4. Las mutaciones de MC4R se han relacionado con la obesidad extrema de inicio temprano y los ratones knockout para MC4R desarrollan obesidad. Los homocigotos de AA en rs489693 tienen un riesgo significativamente mayor de AIWG que los portadores de C, con un tamaño de efecto moderado.⁽⁷³⁾ Otros genes para los cuales hay evidencia moderada que apoya la asociación con AIWG son ADRA2A (adrenorreceptor alfa-2A), DRD2, GNB3 e INSIG2 (gen 2 inducido por insulina).⁽⁷³⁾

Otros genes candidatos que pueden influir en la respuesta al tratamiento no se han estudiado tan detalladamente como los mencionados antes y los resultados a menudo han sido divergentes. El papel de la SNP rs4680 (Val108 / 158Met) en el gen COMT no se comprende completamente y merece un estudio adicional, a pesar de su relevancia potencial como consecuencia de su impacto funcional en la actividad de la enzima. El producto del gen GNB3 está involucrado en la transducción de señales de los receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos. GNB3 rs5443 (C825T) puede tener una asociación débil con la mejoría general de los síntomas durante el tratamiento antipsicótico. El alelo T produce una variante de empalme que confiere una activación mejorada de la proteína codificada y puede predecir una respuesta peor. La evidencia creciente apoya el papel de BDNF en la respuesta antipsicótica y el alelo Met del polimorfismo rs6265 (Val66Met) puede estar asociado con una respuesta de tratamiento más deficiente.⁽⁷⁷⁾ Por último, ZNF804A, una proteína que contiene un dominio de dedo de zinc, que desempeña un papel en el desarrollo neurológico, se ha relacionado recientemente con el riesgo de esquizofrenia y la respuesta antipsicótica. El alelo rs1344706 A conduce a un aumento de la expresión de proteínas y puede estar asociado con una mejoría menor en los síntomas positivos.⁽⁷⁸⁾

La CIA merece una mención especial, ya que este grave efecto adverso exige una gran precaución en los pacientes tratados con clozapina: este antipsicótico es el medicamento más eficaz para la esquizofrenia resistente al tratamiento, pero está asociado con la mayor incidencia de agranulocitosis (hasta el 2%), que limita su uso. Varios alelos de HLA clásicos han mostrado asociación con agranulocitosis inducida por clozapina en muestras pequeñas, pero estos resultados aún no se han replicado. Es importante destacar que la variante HLA-DQB1 G6672C (rs113332494) mostró una fuerte asociación con la agranulocitosis inducida por clozapina en dos muestras independientes.⁽⁷⁹⁾

Estudios de asociación del genoma completo

Las asociaciones más fuertes observadas en los GWAS han sido en genes o regiones intergénicas no investigadas previamente, lo que proporciona nuevos conocimientos sobre los factores genéticos que regulan la respuesta antipsicótica. Si bien los hallazgos intergénicos pueden reflejar los efectos de los

procesos reguladores, los GWAS generalmente interpretan los resultados en términos del gen más cercano y los genes que no se han priorizado previamente en la respuesta antipsicótica o las enfermedades neuropsiquiátricas. A diferencia de muchos estudios de genes candidatos anteriores, los GWAS en su mayor parte han investigado la respuesta específica del fármaco y se encontró poca evidencia de que una variante genética dada tenga un impacto en la respuesta a más de un fármaco. Sin embargo, a pesar de la promesa de los GWAS, existe una replicación y validación funcional de la gran cantidad de resultados generados, particularmente con respecto a las variantes no codificantes.⁽⁷⁶⁾ La respuesta al tratamiento se ha investigado en relación con los dominios de síntomas específicos. Además de las regiones intergénicas, los hallazgos significativos en todo el genoma apuntaron a variantes en algunos genes farmacodinámicos en poblaciones de descendencia caucásica, como DRD2 (rs11214606) para la mejora de la memoria de trabajo con olanzapina. A pesar de que rs11214606 está en LD con la variante Taq1A (rs1800497) y la variante DRD2-241A / G (rs1799978), estos resultados deben interpretarse con cautela ya que ningún otro SNP en la región mostró asociaciones altamente significativas.⁽⁸⁰⁾ Las variantes en los genes ATP1A2 y PDE4D se asociaron con una mejoría global de la gravedad durante el tratamiento con olanzapina y quetiapina, respectivamente. La primera codifica una subunidad de una ATPasa transportadora de sodio / potasio (involucrada en la conductancia eléctrica de los impulsos nerviosos), la última una fosfodiesterasa cíclica específica de AMP expresada en el cerebro (probablemente involucrada en la señalización del receptor D1 de dopamina).⁽⁸¹⁾ Otros GWAS informaron asociaciones con genes implicados en la neurotransmisión glutamatérgica GRM7,⁽⁸²⁾ GRIA4.⁽⁸³⁾

El análisis agregado de los loci de todo el genoma asociado con la esquizofrenia demostró que tienen una superposición significativa con los objetivos de los fármacos antipsicóticos. De manera interesante, los pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento muestran un exceso de variantes raras y perjudiciales en dianas de genes de antipsicóticos y en genes con evidencia de un papel en la eficacia antipsicótica. Este hallazgo es consistente con la naturaleza poligénica de la respuesta antipsicótica y sugiere que la identificación de antipsicóticos con mecanismos alternativos de acción sería beneficiosa. Además, la identificación de pacientes que portan estas variantes disruptivas puede guiar la prescripción temprana de clozapina.⁽⁸⁴⁾

Con respecto a los efectos secundarios inducidos por antipsicóticos, surgieron resultados interesantes en relación con los efectos secundarios metabólicos. Los hallazgos sugieren que las variantes en los genes que tienen un impacto en el estado metabólico general pueden influir en la susceptibilidad a AIWG: GPR98 (rs1967256 y rs11954387), NR3C1 (rs17100498 y rs156817506), MC4R (rs15686796) están implicados en los efectos de la transmisión de imágenes. en la población general mayoría de los hallazgos significativos del genoma completo para SGA estaban en SNPs dentro de la región intergénica.⁽⁸⁵⁾ El gen PTPRD (proteína codificante tirosina fosfatasa, tipo D) es una proteína tirosina fosfatasa de tipo receptor expresada en regiones cerebrales particulares (p. Ej., Hipocampo CA2 y CA3), en linfocitos B y en la médula tímica y también está relacionada con el metabolismo de regulación en la población general, específicamente responsable de la diabetes tipo II. Dos SNPs dentro de un intrón del gen PTPRD (rs10977144, rs10977154) alcanzaron una asociación significativa en todo el genoma con AIWG en unos GWAS recientes. Un análisis de la ruta realizado en la misma muestra indicó que múltiples genes en procesos metabólicos podrían contribuir conjuntamente al AIWG, como el proceso metabólico de la glucosamina, el proceso metabólico del amino azúcar y la regulación de la fosforilación de peptidil tirosina. Estos resultados confirmaron aún más la observación anterior de que las vías metabólicas estaban involucradas en el AIWG en la esquizofrenia.⁽⁸⁶⁾

Por último, los hallazgos preliminares de GWAS sugirieron una asociación entre EPS y tres SNP: dos intergénicos (rs17022444 y rs7669317) y uno (rs2126709) dentro del gen ZNF202, que codifica un

receptor transcripcional que controla, entre otros genes, PLP1, que es la principal proteína en mielina.⁽⁸⁷⁾ Además, la vía de señalización del receptor GABA puede estar involucrada en la susceptibilidad genética al TD resistente al tratamiento, como se encuentra en una cohorte de pacientes japoneses.⁽⁸⁸⁾

Los GWAS investigando la CIA confirmó un papel para los antígenos HLA (HLADQB1 y HLA-B, específicamente) e identificaron una nueva asociación con rs149104283, una variante intrónica dentro de SLCO1B3 y SLCO1B7, miembros de una familia de genes transportadores hepáticos previamente implicados en reacciones adversas a medicamentos. Se identificaron otras señales dentro de STARD9, una cinesina mitótica y UBAP2, cuya función aún no está determinada, pero que parece estar ampliamente expresada en tejidos que incluyen médula ósea.⁽⁸⁹⁻⁹⁰⁾

Aplicaciones clínicas

Al igual que los medicamentos antidepresivos, algunas pruebas farmacogenéticas comerciales ya se han desarrollado y comercializado. Sin embargo, la validación insuficiente del beneficio clínico de estas pruebas farmacogenéticas ha retrasado el desarrollo de guías clínicas para su uso e interpretación. La falta de guías de consenso de expertos clínicos sobre las pruebas de farmacogenética en la esquizofrenia ha contribuido a una mala aceptación clínica y al reembolso inconsistente de los pacientes para las pruebas.

Los polimorfismos en CYP2D6 son las únicas variantes farmacocinéticas con un papel bien replicado y una utilidad clínica probable para guiar el tratamiento con SGA. La actividad de metabolización de CYP2D6 tiene un impacto en el requerimiento de dosis de fármaco; por lo tanto, el genotipificado CYP2D6 se incluye en todas las pruebas comercializadas. El DPWG lo recomienda y las variantes de este gen se incluyen en las etiquetas de los medicamentos para varios antipsicóticos (por ejemplo, aripiprazol, clozapina, olanzapina, risperidona) de acuerdo con varias agencias reguladoras como la FDA.⁽³⁸⁾ Sin embargo, la variación genética en los genes CYP450 parece ejercer una influencia más fuerte en el riesgo de efectos adversos que la respuesta a la medicación. La primera prueba farmacogenética aprobada por la FDA, la prueba AmpliChip™ CYP450, genotipos de hasta 33 alelos en CYP2D6 y 3 alelos en CYP2C19 asociados con diferentes fenotipos metabolizadores. El uso previsto del chip aprobado por la FDA es muy general y no se refiere a ningún medicamento específico.

Varias variantes farmacodinámicas tienen asociaciones replicadas tanto con la respuesta antipsicótica como con algunos efectos adversos, y pueden ser útiles para predecir la eficacia y la tolerabilidad. En particular, las variantes en DRD2 y HTR2A se asociaron con la eficacia antipsicótica. Las variantes en HTR2C se asociaron fuertemente con la ganancia de peso inducido por los antipsicóticos, mientras que las variantes en DRD2 y HTR2A mostraron asociación con la susceptibilidad a TD. Estas variantes generalmente no están representadas en las pruebas de farmacogenética disponibles en el mercado, que generalmente se enfocan en los genes CYP450, aunque GeneSight® y Genecept™ incluyen algunos marcadores farmacodinámicos. Finalmente, el polimorfismo G6672C en HLADQB1 se asoció fuertemente con la agranulocitosis inducida por clozapina y puede genotipificarse mediante un kit específico (PGxPredict: CLOZAPINE®) que tiene una sensibilidad del 21% y una especificidad del 98%.⁽⁷⁶⁾ La muy baja sensibilidad claramente hace que no sea adecuado para la solicitud clínica.

Recientemente, se aplicaron enfoques que combinan variables clínicas y genéticas mediante el análisis de conglomerados o el aprendizaje automático para identificar conjuntos de predictores con un rendimiento adecuado. La evidencia preliminar demostró que la respuesta a la ziprasidona se puede predecir con una sensibilidad de 0,75, una especificidad de 0,74 y una precisión de 0,74 utilizando 13 SNP y 53 variables clínicas de referencia.⁽⁹¹⁾

CONCLUSIÓN

El uso de la farmacogenética para personalizar los tratamientos psicotr6picos puede mejorar dr6sticamente la atenci6n m6dica en psiquiatría. Los resultados de los estudios de genes candidatos en su mayoría no fueron concluyentes, pero algunos genes replicados se identificaron e incluyeron en las pruebas farmacogenéticas, que en algunos casos demostraron evidencia preliminar de utilidad clínica y posibles ahorros de costos. Se demostr6 que algunos biomarcadores farmacogenéticos son valiosos para la prevenci6n de efectos secundarios y se recomiendan en la pr6ctica clínica: HLA-B * 1502 predice la responsabilidad de SJS en pacientes de ascendencia China Han tratados con carbamazepina, y los metabolizadores pobres de CYP2D6 tienen un mayor riesgo de efectos proarrítmicos cuando se trata con pimozida. Variantes farmacocinéticas, principalmente polimorfismos en isoenzimas de la superfamilia CYP450, se asociaron con la concentraci6n de fármacos en plasma y son las variantes m6s comúnmente incluidas en las pruebas farmacogenéticas. Sin embargo, los niveles plasmáticos parecen ejercer una influencia m6s fuerte en la aparici6n de efectos adversos en la respuesta a la medicaci6n, probablemente porque la concentraci6n plasmática de psicotr6picos no refleja necesariamente la concentraci6n de fármaco en el cerebro. Entre los marcadores farmacodinámicos, el hallazgo m6s replicado hasta la fecha es la asociaci6n entre el polimorfismo 5-HTTLPR en el gen SERT, la respuesta antidepresiva y la profilaxis con litio. Los resultados de los estudios de genes candidatos fueron valiosos para descubrir algunas asociaciones relevantes y producir algunas aplicaciones clínicas útiles, pero la respuesta y los efectos secundarios a los medicamentos psicotr6picos son fenotipos complejos que se ven afectados por múltiples variantes no independientes en todo el genoma.

La revoluci6n gen6mica ha proporcionado una mejora tecnol6gica sin precedentes para perseguir los objetivos de la farmacogenética. Es probable que las futuras pruebas farmacogenéticas consistan en cientos / miles de polimorfismos a lo largo del genoma o las vías seleccionadas para tener en cuenta las interacciones complejas entre las variantes en varios genes, en lugar de centrarse en los polimorfismos en relativamente pocos genes candidatos. Se ha logrado un progreso considerable desde la llegada de GWAS, pero todavía hay problemas sin resolver. Una limitaci6n importante de GWAS ha sido el uso de tamaños de muestra con poca potencia. El desarrollo de consorcios apunta a satisfacer la necesidad de cohortes m6s grandes de pacientes con poder adecuado. El uso de pruebas agregadas, como el an6lisis de rutas y PRS, aumenta la potencia de GWAS en comparaci6n con el an6lisis de SNP único. La reducci6n en el número de pruebas realizadas y la captura de los efectos acumulativos de una serie de variantes (la interrupci6n del funcionamiento de un gen o vía es el resultado de los efectos acumulativos de las variantes dentro de él) son responsables del aumento de potencia proporcionado por los enfoques agregados. Otro problema probablemente responsable de la mala replicaci6n de los resultados anteriores es la definici6n inconsistente de respuesta o eventos adversos. El desarrollo de definiciones de fenotipo de consenso podría aumentar la replicaci6n de los hallazgos y facilitar el metaan6lisis. Por último, las enfermedades psiquiátricas son clínicamente heterogéneas y la nosografía clásica se ha discutido repetidamente, ya que las categorías de diagn6stico basadas en el consenso clínico a menudo no coinciden con los hallazgos que surgen de la neurociencia clínica y la genética. Por esta raz6n, el Instituto Nacional de Salud Mental de los Estados Unidos (NIMH, por sus siglas en inglés) lanz6 el proyecto Criterios de Dominio de Investigaci6n (RDoC) para crear un marco para la investigaci6n en fisiopatología. La clasificaci6n RDoC supone que las enfermedades mentales son la consecuencia de la disfunci6n en los circuitos neuronales y esto se puede identificar con las herramientas de la neurociencia clínica. Por lo tanto, la genética y la neurociencia clínica producirán biosignaturas que aumentarán los sntomas clínicos y los signos de manejo clínico. Los ejemplos en los que los modelos clínicamente relevantes de los circuitos y las relaciones de comportamiento pueden traducirse en usos clínicos futuros incluyen el miedo / la

extinción, la recompensa, la función ejecutiva y el control de los impulsos. Por ejemplo, el profesional del futuro podría complementar una evaluación clínica de lo que ahora llamamos DMD con datos de imágenes funcionales o estructurales y de secuenciación genómica para determinar el pronóstico y el tratamiento adecuado, análogo a lo que se hace rutinariamente en muchas otras áreas de la medicina (Insel et al., 2010). ♦



REFERENCIAS

- 1- Patel V, Chisholm D, Parikh R, Charlson F J, Degenhardt L, Dua T, et al. Addressing the burden of mental, neurological, and substance use disorders: Key messages from disease control priorities, 3rd edition. *The Lancet*, 1672–1685; 2016.
- 2- Bloom, DE, Cafiero ET, Jan e-Llopis E, Abrahams-Gessel S, Bloom LR, Fathima S, et al. (2011). The global economic burden of non-communicable diseases. Geneva: World Economic Forum. Retrieved from Brandl EJ, Kennedy JL, & McFuller DJ Pharmacogenetics of antipsychotics. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2014; 59(2): 76–88.
- 3- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy J P, Swartz M S, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *The New England Journal of Medicine*. 2005; 353(12): 1209–1223.
- 4- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STAR*D report. *The American Journal of Psychiatry*. 2006; 163(11): 1905–1917.
- 5- Thase ME. STEP-BD and bipolar depression: What have we learned? *Current Psychiatry Reports*. 2007; 9(6): 497–503.
- 6- Cacabelos R, Martinez-Bouza R, Carril JC, Fernandez-Novoa L, Lombardi V, Carrera I, et al. Genomics and pharmacogenomics of brain disorders. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2012; 13(5): 674–725.
- 7- Zhang F, & Lupski JR. Non-coding genetic variants in human disease. *Human Molecular Genetics*. 2015; 24(R1): R102–R110.
- 8- Reich DE, & Lander ES. On the allelic spectrum of human disease. *Trends in Genetics: TIG*. 2001; 17(9): 502–510.
- 9- McCarthy S, Das S, Kretzschmar W, Delaneau O, Wood AR, Teumer A, et al. A reference panel of 64,976 haplotypes for genotype imputation. *Nature Genetics*. 2016; 48(10): 1279–1283.
- 10- Porcelli S, Fabbri C, Spina E, Serretti A, & De Ronchi, D. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes and antidepressant metabolism. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2011; 7(9): 1101–1115.
- 11- Porcelli S, Drago A, Fabbri C, & Serretti A. Mechanisms of antidepressant action: An integrated dopaminergic perspective. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2011; 35(7): 1532–1543.
- 12- Fabbri C, Crisafulli C, Calabró M, Spina E, & Serretti A. Progress and prospects in pharmacogenetics of antidepressant drugs. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2016; 12(10): 1157–1168.
- 13- Breitenstein B, Scheuer S, Pfister H, Uhr M, Lucae S, Holsboer F, et al. The clinical application of ABCB1 genotyping in antidepressant treatment: A pilot study. *CNS Spectrums*. 2014; 19(2): 165–175.

- 14- Nutt D, Demyttenaere K, Janka Z, Aarre T, Bourin M, Canonico P L, et al. The other face of epression, reduced positive affect: The role of catecholamines in causation and cure. *Journal of Psychopharmacology* (Oxford, England). 2007; 21(5): 461–471.
- 15- Kato M, & Serretti A. Review and meta-analysis of antidepressant pharmacogenetic findings in major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*. 2010; 15(5): 473–500.
- 16- Porcelli S, Fabbri C, & Serretti A. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with antidepressant efficacy. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2012; 22(4): 239–258.
- 17- Fabbri C, Di Girolamo G, & Serretti A. Pharmacogenetics of antidepressant drugs: An update after almost 20 years of research. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2013; 162(6): 487–520.
- 18- Niitsu T, Fabbri C, Bentini F, & Serretti A. Pharmacogenetics in major depression: A comprehensive meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2013; 45: 183–194.
- 19- McMahon F J, Buervenich S, Charney D, Lipsky R, Rush A J, Wilson A F, et al. Variation in the gene encoding the serotonin 2A receptor is associated with outcome of antidepressant treatment. *American Journal of Human Genetics*. 2006; 78(5): 804–814.
- 20- Baune BT, Hohoff C, Roehrs T, Deckert J, Arolt V, & Domschke K. Serotonin receptor 1A_1019C/G variant: Impact on antidepressant pharmacoresponse in melancholic depression? *Neuroscience Letters*. 2008; 436(2): 111–115.
- 21- Fabbri C, Porcelli S, & Serretti A. From pharmacogenetics to pharmacogenomics: The way toward the personalization of antidepressant treatment. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie*. 2014; 59(2): 62–75.
- 22- Perlis R H, Adams D H, Fijal B, Sutton VK, Farnen M, Breier A, et al. Genetic association study depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2010; 71(5): 599–605.
- 23- Glatt C E, & Lee FS. Common polymorphisms in the age of research domain criteria (RDoC): Integration and translation. *Biological Psychiatry*. 2016; 79(1): 25–31.
- 24- Govindarajan A, Rao BSS, Nair D, Trinh M, Mawjee N, Tonegawa S, et al. Transgenic brain-derived neurotrophic factor expression causes both anxiogenic and antidepressant effects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006; 103(35): 13208–13213.
- 25- Stamm TJ, Rapp C, Wiethoff K, Stingl J, Mössner R, O Malley G, et al. The FKBP5 polymorphism rs1360780 influences the effect of an algorithm-based antidepressant treatment and is associated with remission in patients with major depression. *Journal of Psychopharmacology* (Oxford, England). 2016; 30(1): 40–47.
- 26- Li CI, Samuels DC, Zhao YY, Shyr Y, & Guo Y. Power and sample size calculations for high-throughput sequencing-based experiments. *Briefings in Bioinformatics*. <https://doi.org/10.1093/bib/bbx061>. Epub ahead of print. 2017.
- 27- GENDEP Investigators, MARS Investigators, STAR*D Investigators, Wolfgang M, Mors O, Hauser J, et al. Common genetic variation and antidepressant efficacy in major depressive disorder: A meta-analysis of three genome-wide pharmacogenetic studies. *The American Journal of Psychiatry*. 2013; 170(2): 207–217.
- 28- Tansey KE, Guipponi M, Perroud N, Bondolfi G, Domenici E, Evans D, et al. Genetic predictors of response to serotonergic and noradrenergic antidepressants in major depressive disorder: A genome-wide analysis of individual-level data and a meta-analysis. *PLoS Medicine*. 2012; 9(10): e1001326.
- 29- Biernacka J M, Sangkuhl K, Jenkins G, Whaley RM, Barman P, Batzler A, et al. The International SSRI Pharmacogenomics Consortium (ISPC): A genomewide association study of antidepressant treatment response. *Translational Psychiatry*. 2016; 6(11): e937.

- 30- Myung W, Kim J, Lim SW, Shim S, Won HH, Kim S, et al. A genome-wide association study of antidepressant response in Koreans. *Translational Psychiatry*. 2015; 5(11): e672.
- 31- Adkins DE, Clark SL, Aberg K, Hettema JM, Buksza' r J, McClay JL, et al. Genome-wide pharmacogenomic study of citalopram-induced side effects in STAR*D. *Translational Psychiatry*. 2012; 2(7): e129.
- 32- Clark S L, Adkins DE, Aberg K, Hettema JM, McClay JL, Souza RP, et al. Pharmacogenomic study of side-effects for antidepressant treatment options in STAR*D. *Psychological Medicine*. 2012; 42(6): 1151–1162.
- 33- Fabbri C, Crisafulli C, Gurwitz D, Stingl J, Calati R, Albani D, et al. Neuronal cell adhesion genes and antidepressant response in three independent samples. *The Pharmacogenomics Journal*. 2015; 15(6): 538–548.
- 34- Cocchi E, Fabbri C, Han C, Lee SJ, Patkar AA, Masand PS, et al. Genome-wide association study of antidepressant response: Involvement of the inorganic cation transmembrane transporter activity pathway. *BMC Psychiatry*. 2016; 16(1): 106.
- 35- Hunter AM, Leuchter A F, Power RA, Muthen B, McGrath PJ, Lewis CM, et al. A genome-wide association study of a sustained pattern of antidepressant response. *Journal of Psychiatric Research*. 2013; 47(9): 1157–1165.
- 36- Fabbri C, Marsano A, Albani D, Chierchia A, Calati R, Drago A, et al. PPP3CC gene: A putative modulator of antidepressant response through the B-cell receptor signaling pathway. *The Pharmacogenomics Journal*. 2014; 14(5): 463–472.
- 37- Center for Drug Evaluation and Research. *Genomics—Table of pharmacogenomic biomarkers in drug labeling*. 2017.
- 38- Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, Gong L, Sangkuhl K., Thorn CF, et al. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2012; 92(4): 414–417.
- 39- Goes FS. Genetics of bipolar disorder. *Psychiatric Clinics of North America*. 2016; 39(1): 139–155.
- 40- Budde M, Degner D, Brockmøller J, Schulze TG. Pharmacogenomic aspects of bipolar disorder: An update. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2017; 27(6): 599–609.
- 41- Pisanu C, Melis C, Squassina A. Lithium pharmacogenetics: Where do we stand? *Drug Development Research*. 2016; 77(7): 368–373.
- 42- Rybakowski JK, Suwalska A, Skibinska M, Dmitrzak-Weglarz M, Leszczynska-Rodziewicz A, Hauser J. Response to lithium prophylaxis: Interaction between serotonin transporter and BDNF genes. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*. 2007; 144B(6): 820–823.
- 43- Rybakowski JK. Genetic influences on response to mood stabilizers in bipolar disorder: Current status of knowledge. *CNS Drugs*. 2013; 27(3): 165–173.
- 44- Rybakowski JK, Abramowicz M, Szczepankiewicz A, Michalak M, Hauser J, Czekalski S. The association of glycogen synthase kinase-3beta (GSK-3β) gene polymorphism with kidney function in long-term lithium-treated bipolar patients. *International Journal of Bipolar Disorders*. 2013; 1(1): 8.
- 45- Chen CH, Lee CS, Lee MTM, Ouyang WC, Chen CC, Chong MY, et al. Variant GADL1 and response to lithium therapy in bipolar I disorder. *The New England Journal of Medicine*. 2014; 370(2): 119–128.
- 46- Perlis RH, Smoller JW, Ferreira MAR, McQuillin A, Bass N, Lawrence J, et al. A genomewide association study of response to lithium for prevention of recurrence in bipolar disorder. *The American Journal of Psychiatry*. 2009; 166(6): 718–725.

- 47- Song J, Bergen SE, Di Florio A, Karlsson R, Charney A, Ruderfer DM, et al. Genome-wide association study identifies SESTD1 as a novel risk gene for lithium-responsive bipolar disorder. *Molecular Psychiatry*. 2017; 22(8): 1223.
- 48- Squassina A, Manchia M, Borg J, Congiu D, Costa M, Georgitsi M, et al. Evidence for association of an ACCN1 gene variant with response to lithium treatment in Sardinian patients with bipolar disorder. *Pharmacogenomics*. 2011; 12(11): 1559–1569.
- 49- Schulze TG, Alda M, Adli M, Akula N, Ardaur R, Bui ET, et al. The International Consortium on Lithium Genetics (ConLiGen): An initiative by the NIMH and IGSLI to study the genetic basis of response to lithium treatment. *Neuropsychobiology*. 2010; 62(1): 72–78.
- 50- Hou L, Heilbronner U, Degenhardt F, Adli M, Akiyama K, Akula N, et al. Genetic variants associated with response to lithium treatment in bipolar disorder: A genome-wide association study. *The Lancet*. 2016; 387(10023): 1085–1093.
- 51- Gomes A Q, Nolasco S, Soares H. Non-coding RNAs: Multi-tasking molecules in the cell. *International Journal of Molecular Sciences*. 2013; 14(8): 16010–16039.
- 52- Pisanu C, Papadima EM, Del Zompo M, Squassina A. Understanding the molecular mechanisms underlying mood stabilizer treatments in bipolar disorder: Potential involvement of epigenetics. *Neuroscience Letters*. 2016; 669: 24– 31.
- 53- Oedegaard KJ, Alda M, Anand A, Andreassen OA, Balaraman Y, Berrettini W H, et al. The Pharmacogenomics of Bipolar Disorder study (PGBD): Identification of genes for lithium response in a prospective sample. *BMC Psychiatry*. 2016; 16(1): 129.
- 54- Higgins GA, Allyn-Feuer A, Barbour E, Athey BD. A glutamatergic network mediates lithium response in bipolar disorder as defined by epigenome pathway analysis. *Pharmacogenomics*. 2015; 16(14): 1547–1563.
- 55- Chung WH, Hung SI, Hong HS, Hsieh MS, Yang LC, Ho HC, et al. Medical genetics: A marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature*. 2004; 428(6982): 486.
- 56- McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, Farrell JJ, Kasperaviciute D, Carrington M, et al. HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *The New England Journal of Medicine*. 2011; 364(12): 1134–1143.
- 57- Pronicka E, Weglewska-Jurkiewicz A, Pronicki M, Sykut-Cegielska J, Kowalski P, Pajdowska M, et al. Drug-resistant epilepsy and fulminant valproate liver toxicity. Alpers-Huttenlocher syndrome in two children confirmed post mortem by identification of p.W748S mutation in POLG gene. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2011; 17(4): CR203–9.
- 58- Saneto RP, Lee IC, Koenig MK, Bao X, Weng SW, Naviaux RK, et al. POLG DNA testing as an emerging standard of care before instituting valproic acid therapy for pediatric seizure disorders. *Seizure*. 2010; 19(3): 140–146.
- 59- Pharm GKB. Annotation of FDA label for valproic acid and ABL2, ASL, ASS1, CPS1, NAGS, OTC, POLG. Retrieved August 7, 2017, from <https://www.pharmgkb.org/label/PA166104825>.
- 60- Yagi M, Nakamura T, Okizuka Y, Oyazato Y, Kawasaki Y, Tsuneishi S, et al. Effect of CPS14217C>A genotype on valproic-acid-induced hyperammonemia. *Pediatrics International*. 2010; 52(5): 744–748.
- 61- Summar ML, Gainer JV, Pretorius M, Malave H, Harris S, Hall LD, et al. Relationship between carbamoyl-phosphate synthetase genotype and systemic vascular function. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*. 2004; 43(2): 186–191.
- 62- Choi JH, Lee BH, Kim JH, Kim GH, Kim YM, Cho J, et al. Clinical outcomes and the mutation spectrum of the OTC gene in patients with ornithine transcarbamylase deficiency. *Journal of Human Genetics*. 2015; 60(9): 501–507.
- 63- Cramer JA, Rosenheck R. Compliance with medication regimens for mental and physical disorders. *Psychiatric Services*. 1998; 49(2): 196–201.

- 64- Cacabelos R, Cacabelos P, Aliev G. Genomics of schizophrenia and pharmacogenomics of antipsychotic drugs. *Open Journal of Psychiatry*. 2013; 3(1): 46–139.
- 65- Sim SC, Ingelman-Sundberg M. The human cytochrome P450 (CYP) allele nomenclature website: A peer-reviewed database of CYP variants and their associated effects. *Human Genomics* 2010; 4(4): 278–281.
- 66- MacNeil RR, Müller DJ. Genetics of common antipsychotic-induced adverse effects. *Molecular Neuropsychiatry*. 2016; 2(2): 61–78.
- 67- Rogers HL, Bhattaram A, Zineh I, Gobburu J, Mathis M, Laughren TP, et al. CYP2D6 genotype information to guide pimozide treatment in adult and pediatric patients: Basis for the U.S. Food and Drug Administration’s new dosing recommendations. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2012; 73(9): 1187–1190.
- 68- Jaquenoud Sirot E, Knezevic B, Morena GP, Harenberg S, Oneda B, Crettol S, et al. ABCB1 and cytochrome P450 polymorphisms. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2009; 29(4): 319–326.
- 69- Du J, Zhang A, Wang L, Xuan J, Yu L, Che R, et al. Relationship between response to risperidone, plasma concentrations of risperidone and CYP3A4 polymorphisms in schizophrenia patients. *Journal of Psychopharmacology*. 2010; 24(7): 1115–1120.
- 70- Arranz M J, Kapur S. Pharmacogenetics in psychiatry: Are we ready for widespread clinical use? *Schizophrenia Bulletin* 2008; 34(6): 1130–1144.
- 71- Moons T, De Roo M, Claes S, Dom G. Relationship between P-glycoprotein and second-generation antipsychotics. *Pharmacogenomics* 2011; 12(8): 1193–1211.
- 72- Zhang JP, Lencz T, Malhotra AK. D2 receptor genetic variation and clinical response to antipsychotic drug treatment: A meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*. 2010; 167(7): 763–772.
- 73- Zhang JP, Lencz T, Zhang RX, Nitta M, Maayan L, John M, et al. Pharmacogenetic associations of antipsychotic drug-related weight gain: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*. 2016; 42(6): 1418–1437.
- 74- Vehof J, Burger H, Wilffert B, Al Hadithy A, Alizadeh BZ, Snieder H, et al. Clinical response to antipsychotic drug treatment: Association study of polymorphisms in six candidate genes. *European Neuropsychopharmacology*. 2012; 22(9): 625–631.
- 75- Schmidt CJ, Sorensen SM, Kehne JH, Carr AA, Palfreyman MG. The role of 5-HT_{2A} receptors in antipsychotic activity. *Life Sciences*. 1995; 56(25): 2209–2222.
- 76- Pouget JG, Müller DJ. Pharmacogenetics of antipsychotic treatment in schizophrenia. *Methods in Molecular Biology*. Clifton, N.J. 2014; 1175: 557–587.
- 77- Brandl EJ, Kennedy J L, Müller DJ. Pharmacogenetics of antipsychotics. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2014; 59(2): 76–88.
- 78- Mössner R, Schuhmacher A, Wagner M, Lennertz L, Steinbrecher A, Quednow BB, et al. The schizophrenia risk gene ZNF804A influences the antipsychotic response of positive schizophrenia symptoms. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2012; 262(3): 193–197.
- 79- Sriretnakumar V, Huang E, McCuller DJ. Pharmacogenetics of clozapine treatment response and side-effects in schizophrenia: An update. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2015; 11(11): 1709–1731.
- 80- McClay JL, Adkins DE, Aberg K, Buksza’r J, Khachane AN, Keefe RSE, et al. Genome-wide pharmacogenomic study of neurocognition as an indicator of antipsychotic treatment response in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2011; 36(3): 616–626.

- 81- Clark SL, Souza RP, Adkins DE, Aberg K, Buksza'r J, McClay JL, et al. Genome-wide association study of patient-rated and clinician-rated global impression of severity during antipsychotic treatment. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2013; 23(2): 69–77.
- 82- Sacchetti E, Magri C, Minelli A, Valsecchi P, Traversa M, Calza S, et al. The GRM7 gene, early response to risperidone, and schizophrenia: A genome-wide association study and a confirmatory pharmacogenetic analysis. *The Pharmacogenomics Journal*. 2017; 17(2): 146–154.
- 83- Lavedan C, Licamele L, Volpi S, Hamilton J, Heaton C, Mack K, et al. Association of the NPAS3 gene and five other loci with response to the antipsychotic iloperidone identified in a whole genome association study. *Molecular Psychiatry*. 2009; 14(8): 804–819.
- 84- Ruderfer DM, Charney AW, Readhead B, Kidd BA, Kcahler AK, Kenny PJ, et al. Polygenic overlap between schizophrenia risk and antipsychotic response: A genomic medicine approach. *The Lancet Psychiatry*. 2016; 3(4): 350–357.
- 85- Adkins DE, Aberg K, McClay JL, Buksza'r J, Zhao Z, Jia P, et al. Genomewide pharmacogenomic study of metabolic side effects to antipsychotic drugs. *Molecular Psychiatry*. 2011; 16(3): 321–332.
- 86- Yu H, Wang L, Lu L, Ma C, Du B, Lu T, et al. Genome-wide association study suggested the PTPRD polymorphisms were associated with weight gain effects of atypical antipsychotic medications. *Schizophrenia Bulletin*. 2016; 42(3): 814–823.
- 87- Aberg K, Adkins DE, Buksza'r J, Webb BT, Caroff SN, Miller DD, et al. Genome-wide association study of movement-related adverse antipsychotic effects. *Biological Psychiatry*. 2010; 67(3): 279–282.
- 88- Inada T, Koga M, Ishiguro H, Horiuchi Y, Syu A, Yoshio T, et al. Pathwaybased association analysis of genome-wide screening data suggest that genes associated with the gamma-aminobutyric acid receptor signaling pathway are involved in neuroleptic-induced, treatment-resistant tardive dyskinesia. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2008; 18(4): 317–323.
- 89- Goldstein JI, Fredrik Jarskog L, Hilliard C, Alfirevic A, Duncan L, Fourches D, et al. Clozapine-induced agranulocytosis is associated with rare HLA-DQB1 and HLA-B alleles. *Nature Communications*. 2014; 5: 4757.
- 90- Legge SE, Hamshere ML, Ripke S, Pardinias AF, Goldstein JI, Rees E, et al. Genome-wide common and rare variant analysis provides novel insights into clozapine-associated neutropenia. *Molecular Psychiatry*. 2016; 22: 1502–1508.
- 91- Lee BS, McIntyre RS, Gentle JE, Park NS, Chiriboga DA, Lee Y, et al. A computational algorithm for personalized medicine in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2017; 192: 131–136.