



# Revista de Psiquiatría y Salud Mental

[www.elsevier.es/saludmental](http://www.elsevier.es/saludmental)



## EDITORIAL

### Estrategias, fortalezas y limitaciones en estudios de Farmacogenética con antipsicóticos

### Strategies, strengths and limitations in pharmacogenetic studies of antipsychotics

Amalia Lafuente

*Departamento de Anatomía Patológica, Farmacología y Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona; Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS); Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Barcelona, España*

La irrupción de la farmacogenética, desde su aparición en los años cincuenta del siglo xx, abrió grandes expectativas a la terapia personalizada, con tratamientos terapéuticos más eficaces y seguros<sup>1</sup>. Sin embargo, la aplicación de la farmacogenética en la práctica clínica rutinaria está aún lejos de ser una realidad, aunque, el interés por esta disciplina en el área de la psiquiatría se ha incrementado a un ritmo exponencial en la última década. Cuando se analizan las características de los estudios de farmacogenética publicados en los últimos diez años se observa no solo un aumento del número de polimorfismos genéticos y de genes analizados, sino también un cambio en el diseño y la ejecución de estos estudios con una transición desde las estrategias de genes candidatos a los estudios de asociación en todo el genoma o *genome-wide association* (GWA)<sup>2</sup>.

#### Desde las estrategias de genes candidatos a los GWA

Los estudios de farmacogenética se están beneficiando en gran medida de los rápidos avances en las tecnologías de genotipado. Actualmente existen plataformas que permiten analizar múltiples polimorfismos genéticos, básicamente polimorfismos de un solo nucleótido o SNP (*Single Nucleotide Polymorphisms*), en grandes poblaciones a precios muy competitivos<sup>3</sup>.

Estos avances en las técnicas de genotipado van ligados también a un mayor conocimiento de la arquitectura global del genoma humano, así como de la distribución y localización de los polimorfismos genéticos a lo largo del mismo. Como resultado del *International Haplotype Mapping Project* (*International HapMap Consortium*)<sup>4</sup> las bases de datos públicas contienen datos sobre las frecuencias verificadas de más de 2 millones de SNP. La intención es caracterizar el patrón de desequilibrio de ligamiento (DL) a lo largo del genoma para facilitar la selección de los SNP con mayor información (*tagg SNP*) para ser incluidos en estudios genéticos<sup>5</sup>. Estos *tagg SNP* permiten capturar la variabilidad de cada uno de los bloques haplotípicos sin necesidad de genotipar todos los SNP que forman parte, lo que permite estudiar la variabilidad genética en amplias zonas del genoma.

Los resultados de estos estudios con multitud de polimorfismos genéticos requieren herramientas estadísticas que permitan su análisis. En este sentido se están desarrollando algoritmos apropiados que permitan analizar los datos teniendo en cuenta factores determinantes como las relaciones de DL, el equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE) o las correcciones por múltiples comparaciones<sup>6</sup>.

#### GWA en estudios de farmacogenética con antipsicóticos

Los estudios de GWA son aun poco frecuentes en el campo de la farmacogenética de antipsicóticos en la esquizofrenia.

Correo electrónico: [amalialafuente@ub.edu](mailto:amalialafuente@ub.edu)

Hasta la fecha han sido publicados los resultados de 12 estudios GWA<sup>7-18</sup>. Se ha publicado una cantidad similar de GWA en relación con el riesgo de esquizofrenia<sup>19</sup>. Sin embargo, de los doce GWA en farmacogenética, siete<sup>10-16</sup> se han realizado con la población de pacientes participantes en el estudio CATIE, y dos<sup>8,9</sup> con participantes de un ensayo clínico de fase 3 con iloperidona. Esta situación es debida a las limitaciones en el reclutamiento que sufren los estudios de farmacogenética, especialmente en el área de la psiquiatría, y que condiciona la obtención de grandes cohortes.

### Limitaciones de los estudios de farmacogenética

Existe una gran diversidad de antipsicóticos que se pueden utilizar para el tratamiento de la esquizofrenia. Prueba de ello es la heterogeneidad que se observa en los estudios de farmacogenética con estos fármacos en los últimos cinco años. La mayoría de los estudios utilizan grupos de pacientes tratados con distintos antipsicóticos, en muchos casos, tanto antipsicóticos típicos o de primera generación como antipsicóticos atípicos o de segunda generación. Esta heterogeneidad farmacológica, raramente se tiene en cuenta en el análisis de los resultados, ya que únicamente un tercio de los estudios incluye esta variable en el análisis estadístico<sup>20-26</sup>.

Por otro lado, también existen diferencias importantes en la manera como estos distintos tratamientos son asignados a los participantes. En estudios como el CATIE o en ensayos clínicos, la asignación del fármaco es al azar. Sin embargo, en la mayoría de los estudios de farmacogenética los diseños siguen un reclutamiento naturalístico, ya sea retrospectivo o prospectivo, en el que el antipsicótico es asignado por los clínicos en función del historial clínico del paciente, la sintomatología y las guías clínicas. La heterogeneidad no se da únicamente en el tipo de antipsicótico que se utiliza, sino también en la medicación concomitante y en el rango de dosis al que se administra cada antipsicótico. Teniendo en cuenta que muchas de las propiedades farmacológicas de los antipsicóticos son dependientes de la dosis, esta variable es de gran importancia en los estudios de farmacogenética. Sin embargo, no todos los estudios tienen en cuenta en su análisis la existencia de esta variabilidad, y no siempre se incorpora como covariable en el análisis estadístico.

Todas estas limitaciones caracterizan el reclutamiento de los estudios de farmacogenética con antipsicóticos, lo que se traduce en la obtención de cohortes reducidas. A estas dificultades hay que añadir otras, que quizá no condicionan el reclutamiento, pero sin embargo sí dificultan la comparación entre estudios, el estudio por metaanálisis, la replicación de resultados o el diseño de estudios multicéntricos. Estas dificultades son principalmente la medida de la variable principal y la heterogeneidad del diagnóstico. En cuanto a la variable principal, existen múltiples aproximaciones para valorar tanto la eficacia (por ejemplo, PANSS, BPRS, CGI, SANS, SAPS) como los distintos efectos adversos, tanto alteraciones metabólicas (por ejemplo, síndrome metabólico, IMC, marcadores lipídicos) como alteraciones motoras (por ejemplo, AIMS, BARS, SA, UPDRS). En cuanto al diagnóstico, en ocasiones no se encuentra claramente definido o identificado por las pruebas clínicas, o no existe

caracterización molecular. En este sentido la búsqueda de endofenotipos puede simplificar estos estudios, especialmente en el campo de la psiquiatría y las enfermedades mentales. Supuestamente la influencia de un polimorfismo genético sobre un endofenotipo será mayor que el efecto sobre una patología compleja como las neuropsiquiátricas. Sin embargo, esta posible simplificación que se traduciría en tamaños muestrales aún mas pequeños esta en entredicho

### Retos futuros; la translación a la clínica

Las estrategias de genes candidatos y de GWA son necesarias y complementarias. Las estrategias de genes candidatos parecen más adaptadas a los estudios farmacogenéticos, pero pueden verse favorecidas por los resultados obtenidos a través de estudios de GWA, así como por los avances tecnológicos y los conocimientos del genoma que estos aplican. Así mismo, las estrategias de GWA pueden seleccionar marcadores, no solo basándose en los *tagg SNP* y las relaciones de DL entre ellos, si no también incorporar marcadores funcionales, o otros SNP que son identificados a través de las estrategias de genes o SNP candidatos.

Sin embargo, no existe una regulación que estipule las necesidades para la validación, analítica y clínica, de un test farmacogenético, lo que dificulta su aplicación en la práctica clínica. La credibilidad, tanto de las estrategias de GWA, como de las estrategias de genes o SNP candidatos depende, en gran medida, de la replicación de los resultados en distintas poblaciones o en cohortes de gran tamaño. Sin embargo, esta replicación no es sencilla, ya que intervienen muchos factores como las diferencias en las frecuencias alélicas y las relaciones de DL entre distintas poblaciones o las diferencias en el diagnóstico y el tratamiento entre distintos centros u organismos. Por otro lado, ya se han comentado las limitaciones para reclutar grandes cohortes en los estudios de farmacogenética.

Las diferentes estrategias comentadas aquí (genes candidatos y GWA) son aproximaciones distintas pero igualmente validas para conseguir el objetivo último de la farmacogenética; la terapia personalizada.

### Conflicto de intereses

La autora declara no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. Court MHA. A pharmacogenomics primer. *J Clin Pharmacol.* 2007;47:1087-113.
2. Mas S, Lafuente A. Pharmacogenetics strategies: from candidate genes to whole-genome association analysis. Exploratory or confirmatory studies? *Curr Pharmacogenetics Personalized Med.* 2009;7:59-69.
3. Segal E, Friedman N, Kaminski N, Reger A, Koller D. From signatures to models: understanding cancer with microarrays. *Nat Genet.* 2005;37:38-45.
4. Consortium IHA. A haplotype map of the Human Genome. *Nature.* 2005;437:1299-320.
5. Gunderson KL, Kuhn KM, Steeners FJ, Ng P, Murray SS, Shen R. Whole genome genotyping of haplotype tagg single nucleotide polymorphisms. *Pharmacogenomics J.* 2006;7:641-8.

6. Balding DJ. A tutorial on statistical methods for population association studies. *Nat Rev*. 2006;7:781–91.
7. Inada T, Koga M, Ishiguro H, Horiuchi Y, Syu A, Yoshio T, et al. Pathway-based 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. *Pharmacogenet Genomics*. 2008;18:317–23.
8. 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. *Mol Psychiatry*. 2009;14:804–19.
9. Volpi S, Heaton C, Mack K, Hamilton JB, Lannan R, Wolfgang CD, et al. Whole genome association study identifies polymorphisms associated with QT prolongation during iloperidone treatment of schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2009;14:1024–31.
10. McClay JL, Adkins DE, Aberg K, Bukszár J, Khachane AN, Keefe RS, et al. Genome-wide pharmacogenomic study of neurocognition as an indicator of antipsychotic treatment response in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36:616–26.
11. Greenbaum L, Alkelai A, Rigbi A, Kohn Y, Lerer B. Evidence for association of the GLI2 gene with tardive dyskinesia in patients with chronic schizophrenia. *Mov Disord*. 2010;25:2809–17.
12. Aberg K, Adkins DE, Liu Y, McClay JL, Bukszár J, Jia P, et al. Genome-wide association study of antipsychotic-induced QTc interval prolongation. *Pharmacogenomics J*. 2010, doi:10.1038/tpj.2010.76.
13. Adkins DE, Aberg K, McClay JL, Bukszár J, Zhao Z, Jia P, et al. Genomewide pharmacogenomic study of metabolic side effects to antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry*. 2011;16:321–32.
14. Alkelai A, Greenbaum L, Rigbi A, Kanyas K, Lerer B. Genome-wide association study of antipsychotic-induced parkinsonism severity among schizophrenia patients. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009;206:491–9.
15. Aberg K, Adkins DE, Bukszár J, Webb BT, Caroff SN, Miller del D, et al. Genomewide association study of movement-related adverse antipsychotic effects. *Biol Psychiatry*. 2010;67:279–82.
16. McClay JL, Adkins DE, Aberg K, Stroup S, Perkins DO, Vladimirov VI, et al. Genome-wide pharmacogenomic analysis of response to treatment with antipsychotics. *Mol Psychiatry*. 2011;16:76–85.
17. Ikeda M, Tomita Y, Mouri A, Koga M, Okochi T, Yoshimura R, et al. Identification of novel candidate genes for treatment response to risperidone and susceptibility for schizophrenia: integrated analysis among pharmacogenomics, mouse expression, and genetic case-control association approaches. *Biol Psychiatry*. 2010;67:263–9.
18. Syu A, Ishiguro H, Inada T, Horiuchi Y, Tanaka S, Ishikawa M, et al. Association of the HSPG2 gene with neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35:1155–64.
19. Valiente A, Lafuente A, Bernardo M. Avances en la genética de la esquizofrenia. Revisión sistemática de estudios GWAS. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2011 (en revision).
20. Lafuente A, Bernardo M, Mas S, Crescenti A, Aparici M, Gassó P, et al. Dopamine transporter (DAT) genotype (VNTR) and phenotype in extrapyramidal symptoms induced by antipsychotics. *Schizophr Res*. 2007;90:115–22.
21. Crescenti A, Mas S, Gassó P, Parellada E, Bernardo M, Lafuente A. Cyp2d6\*3, \*4, \*5 and \*6 polymorphisms and antipsychotic-induced extrapyramidal side-effects in patients receiving antipsychotic therapy. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2008;35:807–11.
22. Lafuente A, Bernardo M, Mas S, Crescenti A, Aparici M, Gasso P, et al. Polymorphism of dopamine D2 receptor (TaqIA, TaqIB, and-141C Ins/Del) and dopamine degradation enzyme (COMT G158A, A-278G) genes and extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia and bipolar disorders. *Psychiatry Res*. 2008;161:131–41.
23. Gassó P, Mas S, Bernardo M, Alvarez S, Parellada E, Lafuente A. A common variant in DRD3 gene is associated with risperidone-induced extrapyramidal symptoms. *Pharmacogenomics J*. 2009;9:404–10.
24. Gassó P, Mas S, Crescenti A, Alvarez S, Parramon G, Garcia-Rizo C, et al. Lack of association between antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms and polymorphisms in dopamine metabolism and transport genes. *Psychiatry Res*. 2010;175:173–5.
25. Gassó P, Mas S, Oliveira C, Bioque M, Parellada E, Bernardo M, et al. Searching for functional SNPs or rare variants in exonic regions of DRD3 in risperidone-treated patients. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2010;21:294–9.
26. Mas S, Gassó P, Alvarez S, Parellada E, Bernardo M, Lafuente A. Intuitive pharmacogenetics: spontaneous risperidone dosage is related to CYP2D6, CYP3A5 and ABCB1 genotypes. *Pharmacogenomics J*. 2010, doi:10.1038/tpj.2010.91.