

Considerações sobre a farmacogenética da diabetes mellitus tipo 2 como subsídio para a P&D de medicamentos

Considerations on the pharmacogenetics of diabetes mellitus type 2 as a resource for R&D of new drugs

RESUMO

Farmacogenética estuda a influência das variantes genéticas nas respostas terapêuticas individuais. Embora essa ciência esteja sendo amplamente utilizada para as mais variadas doenças, ainda permanece relativamente sub-explorada na área de diabetes mellitus (DM). Para a maioria dos pacientes com DM tipo 2, os hipoglicemiantes orais são a primeira linha de tratamento medicamentoso após falha nas medidas de mudança no estilo de vida. Os secretagogos de insulina são os principais grupos de fármacos antidiabéticos utilizados na prática clínica, no entanto possuem a desvantagem da imprevisibilidade de eficácia. Esta revisão explora as implicações clínicas da complexa interação entre doenças multigênicas e o tratamento farmacológico, utilizando como modelo o DM tipo 2. As terapias atuais são um resultado direto da compreensão das bases epidemiológicas, moleculares, e genéticas do diabetes, aliadas às aplicações na prática clínica e na pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos. A complexidade das doenças multigenéticas assim como a potencial aplicação clínica da farmacogenética exigirá, em um futuro próximo, a melhoria dos métodos de avaliação de medicamentos, incluindo a necessidade de novos métodos estatísticos, bioinformática e novos modelos de triagem clínica, com capacidade de detectar diferenças nas terapias. Deve haver um esforço contínuo para aplicar o conhecimento adquirido com estudos farmacogenéticos no entendimento da doença e da farmacologia, a fim de desenvolver novas idéias e conceitos que melhorem o tratamento e a qualidade de vida do paciente.

Palavras-chave: farmacogenética; diabetes mellitus tipo 2; medicina individualizada

ABSTRACT

Pharmacogenetics studies the influence of genetic variants in individual therapeutic responses. Although this science is widely used for various diseases, there remains relatively under-exploited in the area of diabetes mellitus (DM). For most patients with type 2 diabetes, oral hypoglycemic agents are the first line of medical treatment after failure in change measures in lifestyle. Insulin secretagogues are the major groups of antidiabetic agents used in clinical practice, however have the disadvantage of unpredictable efficacy. This review explores the clinical implications of the complex interaction between multigenic diseases and pharmacological treatment, using as a model the DM type 2. Current therapies are a direct result of the understanding of epidemiological bases, molecular, and genetic diabetes, combined with applications in practice clinic. The complexity of multigenetic diseases as well as the potential clinical application of pharmacogenetics will require in the near future, the improvement of drug evaluation methods, including the need for new statistical methods, bioinformatics and new models of clinical trial, with ability to detect differences in therapy. There must be a continuous effort to apply the acquired knowledge with pharmacogenetic studies in understanding the disease and pharmacology in order to develop new ideas and concepts to improve the treatment and quality of life of patients.

Keywords: Pharmacogenetics; Diabetes mellitus type 2; Individualized medicine

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) tipo 2 é caracterizado por elevadas taxas de glicose no sangue, resultado de um distúrbio que impossibilita algumas células de produzirem ou utilizarem a insulina. São três os motivos da hiperglicemia em pacientes com DM tipo 2: resistência à insulina, disfunção hepática ou produção excessiva de glicose (SEELEANG, 2011). De acordo com a *International Diabetes Federation* 382 milhões de pessoas sofrem de diabetes em todo o mundo, e em 2035 esse número será de 592 milhões (CHO et al., 2013)

Em 1953, Watson e Crick descreveram a estrutura molecular do DNA, abrindo a possibilidade de correlação do tipo de diabetes e os fatores genéticos envolvidos, assim como a participação dos fatores ambientais (ATKINSON, 2005). Assim, descobriu-se que a maioria dos casos de diabetes é proveniente de desordens poligênicas, onde mais de um gene influencia na patogenia. O tratamento é definido de acordo com o tipo de diabetes e baseia-se na administração de insulina ou agentes hipoglicemiantes orais (KARTHIKEYAN et al., 2014).

Os fármacos hipoglicemiantes orais são usados para o tratamento do DM tipo 2. Dentre estes, destacam-se as sulfoniúreas secretagogas de insulina, que estimulam a secreção pelas células β do pâncreas. O mecanismo de ação baseia-se na inibição da atividade da adenosina trifosfato (ATP) dependente dos canais de potássio, que resulta na despolarização da membrana celular, acarretando o influxo de cálcio e a consequente liberação de insulina pelas células (LIBEROPOULOS et al., 2006). O aumento da concentração desse hormônio circulante promove a absorção da glicose pelos músculos esqueléticos e tecido adiposo, assim como suprime a glicogenólise pelo fígado (BRIETZKE, 2015)

As terapias atuais baseiam-se na compreensão das bases epidemiológicas, moleculares, e principalmente da aplicação na prática clínica. No entanto, é essencial não só o entendimento da etiologia e patogênese como também a importância da variabilidade genética na escolha da estratégia de tratamento (DISTEFANO & WATANABE, 2010)

A tarefa da farmacogenética é caracterizar o perfil genético de pacientes, identificando os genes que interferem no tratamento, a fim de orientar o prescritor a uma terapia eficaz e racional (PEARSON, 2008). Este estudo deve ser realizado no contexto individual e ambiental do paciente, transformando assim em uma promissora e

complexa tarefa (ORTEGA & MEYERS, 2014).

Neste artigo de revisão o objetivo foi discutir a utilização do conhecimento dos fatores genéticos e do potencial da farmacogenética como ferramenta de tratamento clínico e da P&D de novos medicamentos para o diabetes mellitus tipo 2.

1. DIABETES MELLITUS TIPO 2 COMO UMA DOENÇA GENÉTICA

Diabetes mellitus tipo 2 é uma síndrome heterogênea que resulta da deficiência da secreção de insulina pelas células β pancreáticas e hiperglicemia, aumentando a gliconeogênese hepática devido à resistência dos músculos esqueléticos ao hormônio (PETERSEN & SHULMAN, 2006).

Além do componente ambiental, existem evidências de que os fatores genéticos também estão envolvidos na patogênese do DM tipo 2. Um histórico familiar aumenta em três vezes o risco de parentes de primeiro grau em desenvolverem a doença (DIAMOND, 2003). Além disso, uma evidência que corrobora isto se baseia na observação de altas taxas de prevalência em muitas populações geneticamente "isoladas", como os nativos da ilha Nauru e os índios Pima do estado do Arizona, EUA (DIAMOND, 2003). Este tipo de herança, no entanto, não está totalmente esclarecido. Somente formas raras de diabetes, como por exemplo, o MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) são monogênicas e seguem os princípios mendelianos de herança genética (WEEDON et al., 2005).

Diabetes, de forma geral, é uma doença poligênica em conformidade com a hipótese chamada "variante comum – doença comum", onde a susceptibilidade a doença é conferida pela ocorrência simultânea de variações genéticas a vários genes, cada um dos quais oferece um efeito modesto no desenvolvimento da patologia. Neste contexto, as variações genéticas mais relevantes são os polimorfismos de nucleotídeos únicos – SNP (*Single Nucleotide Polymorphisms*), uma vez que são as sequências de variantes mais comuns no genoma humano (~90%). Outras variações menores, como deleções, duplicações, inserções e inversões também podem desempenhar um papel, porém são menos comuns (BODMER & BONILLA, 2008).

1.1 Identificação da susceptibilidade genética

Até recentemente, havia apenas uma maneira de descobrir a susceptibilidade genética: através da técnica chamada "gene candidato". Isto

implica em primeiro lugar, na seleção de um gene candidato da doença. Para tanto, este deve desempenhar um importante papel na patogenicidade ou participar de mutações raras nos seres humanos ou em modelos animais da doença de interesse (por exemplo, os genes envolvidos em doenças monogênicas MODY) (GLOYN & MCCARTHY, 2001). Após a seleção, as variantes genéticas são exploradas e a relevância de cada variante é dada, geralmente em estudos de associação, caso-controle, e, finalmente, a base funcional de associação com a doença são determinadas (MALECKI, 2005).

A segunda abordagem, normalmente mais utilizada hoje em dia, é a exploração pela associação ampla do genoma (do inglês "*Hypothesis-free Genome Wide Association*" GWA), em que a genotipagem de milhares de SNPs são usadas em inúmeros estudos de caso-controle. Para ter acesso a um grande número de estudos de caso-controle, muitos grupos de pesquisa trabalham em harmonia (ZEGGINI et al., 2007). O progresso da tecnologia permitiu a genotipagem simultânea de 500.000 SNPs cobrindo cerca de 65% de todos os SNPs conhecidos no genoma humano. Esta abordagem assegura a genotipagem rápida e replicação de resultados (SLADEK et al., 2007).

Assim, utilizando a técnica de "gene candidato", apenas alguns alelos associados com o risco de desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 podem ser identificados, como por exemplo, o polimorfismo Pro12Ala (rs1801282), que codifica o receptor γ ativado pelo proliferador de peroxissoma (PPARG) (PARIKH ;GROOP, 2004); (b) o polimorfismo E23K (rs5219) no gene que codifica a subunidade Kir6.2 de canais de potássio células beta do ATP- sensíveis (KCNJ11) (VAXILLAIRE et al., 2007).

Estudos com a técnica GWA identificaram, em apenas dois anos (2007-2008), mais genes envolvidos no DM tipo 2 do que a técnica "gene candidato", em vários anos. Alguns exemplos de genes associados ao risco aumentado de diabetes mellitus tipo 2 são: CDK1 (*cyclin-dependent kinase 5* associado à proteína like-1) (SCOTT et al., 2007) IGF2BP2 (*insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein*) (OMORI et al., 2008) a região genômica entre CDKN2A (GRARUP et al., 2008) e CDKN2B (*cyclin-dependent kinase inhibitor 2A/B*) (LEE et al., 2008) FTO (*fat mass and obesity associated*) dentre outros (ZEGGINI; WEEDON et al., 2007).

1.2 Mecanismos patológicos dos genes da DM tipo 2

Apesar dos estudos pelo GWA terem sucesso na identificação da susceptibilidade genética, a maioria das correlações genes-fenótipos ainda permanecem desconhecidos (FLOREZ, 2008). Para comprovar a funcionalidade de tais genes, os genótipos e fenótipos associados devem correlacionar-se com as características do metabolismo da glicose. Enquanto os mecanismos moleculares específicos da ação de cada gene ainda são um mistério, o principal efeito da associação de vários genes, isto é, a secreção de insulina ou a sensibilidade da mesma, está sendo gradualmente desvendado.

A sensibilidade à insulina em todo o corpo foi associada com as variantes dos seguintes genes: PPARG (STUMVOLL et al., 2001); CAPN10 (BAIER et al., 2000; SAEZ et al., 2008); ENPP1 (ABATE et al., 2003; MÜSSIG et al., 2010); ADIPOQ (STUMVOLL et al., 2002); SREBF1 (LAUDES et al., 2004); PPARGC1A (STEFAN et al., 2007); AHSB (DING et al., 2009); SHBG ADAMTS9 IRS1 e TCF7L2. Entre estes, CAPN10 está associada com a secreção de insulina, mas também promove a resistência no músculo esquelético e tecido adiposo a captação de glicose prejudicando os hormônios nestes tecidos. O SNP rs4607103 do gene ADAMTS9 foi associado à sensibilidade à insulina e secreção desta. Além disso, outros genes como o SNP Pro12Ala em receptores ativados pelo proliferador de peroxissomas (PPARs) já tiveram esclarecidas a sua função.

Como mencionado, muitos dos riscos associados com a diabetes afeta a secreção de insulina. O desafio era, e ainda é, explorar em detalhes os mecanismo de cada polimorfismo (ou outras variações genéticas) em genes associados à secreção de insulina. Para muitos destes genes, o mecanismo já foi evidenciado, por exemplo, o gene KCNJ11 que codifica a subunidade Kir6.2 do canal de potássio das células β , afetando a capacidade do canal de abrir ou fechar quando a célula é excitada. Além disso, KCNJ11 também está envolvido na secreção de glucagon por células α e SNP E23K prejudicando a supressão da secreção de glucagon induzido pela glicose (TSCHRITTER et al., 2002; MACDONALD, et al., 2007).

1.3 Associação entre GWAS e DM tipo 2

Um avanço significativo na compreensão da base genética de características complexas, incluindo DM tipo 2, foi facilitada pelo desenvolvimento de GWAS. Esta é uma poderosa ferramenta de detecção de variações genéticas que predispõem à doença. Em GWAS, todo o

genoma de um indivíduo com e sem distúrbio de interesse é “peneirado” para um grande número de SNPs. Estes estudos têm sido facilitados por vários acontecimentos recentes, incluindo a conclusão do Projeto Genoma Humano e do Projeto Internacional HapMap. Vários milhões de SNPs foram descobertos e confirmado pelo Projeto Internacional HapMap e foram depositados em um banco de dados público (ALTSHULER et al., 2005). O genótipo Projeto Internacional HapMap inicialmente genotipou 3,9 milhões de SNPs em 270 amostras de DNA de quatro grupos étnicos diferentes e definidos os padrões subjacentes de herança genética (IMAMURA & MAEDA, 2011)

O GWAS levou à descoberta de 38 SNPs associadas com diabetes mellitus tipo 2, e cerca de duas dezenas de SNPs associado com o aumento dos níveis de glicose. Notavelmente, embora estes SNPs foram associados com características de interesse, algumas exceções, não tem levado à identificação de variante específica ocasional responsável pelo desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 (BILLINGS & FLOREZ, 2010).

O primeiro estudo GWAS para DM tipo 2 foi realizado sob a forma de estudo de coorte com uma comunidade francesa composta de 661 casos de DM tipo 2 (índice de massa corporal [IMC] <30 kg / m² e história familiar de primeiro grau) e 614 pacientes-controles não diabéticos foram genotipados em duas plataformas de genotipagem. No total, 392.935 SNPs das duas plataformas de diferentes genótipos foram analisadas quanto à associação com o fenótipo desejado. Embora duas associações não foram reproduzíveis em estudos de “follow-ups” (LOC387761, EXT2), as associações identificadas identificaram o locus SLC30A8, bem o gene TCF7L2 (SLADEK et al., 2007).

Investigadores da companhia islandesa deCODE e seus colegas corroboraram a associação do locus de SCL30A8 e HHEX com diabetes tipo 2 e identificaram um sinal adicional relacionado CDKAL1 (STEINTHORSDOTTIR et al., 2007). No mesmo estudo, três grupos de colaboradores: *Welcome Trust Case Control Consortium* (WTCCC), a *Diabetes Genetics Initiative* e FUSION (DGI), publicaram suas descobertas sobre o SLC30A8 e HHEX, e independentemente descobriram novas associações em CDKAL1 IGF2BP2 e CDKN2A / B (SCOTT, et al., 2007; ZEGGINI, et al., 2007).

Estudos sobre farmacogenética do DM tipo 2 foram encorajados pelos resultados obtidos com resposta variável à farmacoterapia entre os indivíduos com forma monogênica de diabetes.

Uma dos mais notáveis histórias reside na descoberta de mutações ativas no KCNJ11 (que codifica uma subunidade de um canal de potássio Kir6.2 sensível), o que significa que os canais permanecem abertos na presença de glicose, reduzindo assim a secreção de insulina. Crianças portadoras desta mutação apresentam hiperglicemia grave e cetoacidose diabética antes dos seis meses de idade (BILLINGS & FLOREZ, 2010).

Os mecanismos biológicos revelados pelo GWAS poderiam ser alvos para novas drogas terapêuticas. Por exemplo, o conhecimento prévio sobre o SLC30A8 pode servir como um possível alvo terapêutico para o tratamento medicamentoso. Um agente farmacológico que melhora a função dos transportadores poderia hipoteticamente aumentar e melhorar a secreção de insulina. Dada a novidade da técnica GWAS, há ainda muito para descobrir, a fim de desenvolver uma terapia nova, mas parece que há uma ampla variedade de possibilidades no horizonte (IMAMURA & MAEDA, 2011).

2 CONTRIBUIÇÃO DOS FATORES GENÉTICOS EM RESPOSTA À SULFONILURÉIAS

Farmacogenética é uma disciplina que consiste em identificar polimorfismos que podem modificar a resposta do paciente ao tratamento. A sequência de codificação do mesmo gene podem mostrar diferenças discretas no alinhamento de bases de um indivíduo para outro. A esta diferença é dada o nome de polimorfismo (ANDREELLI et al., 2011).

Geralmente, a farmacogenética do tratamento de DM tipo 2 não difere de outros campos da farmacogenética. A resposta ao tratamento medicamentoso de diabetes mellitus tipo 2 é influenciada pela interação de vários fatores. Embora os fatores ambientais e intrínsecos possam influenciar o paciente no tratamento de diabetes, os fatores genéticos são, sem dúvida, de importância primordial (ANDREELLI et al., 2011).

Enquanto a triagem genômica irá se tornar viável no futuro próximo, a abordagem atual identifica possíveis candidatos para a resposta genética às sulfoniluréias iniciada a partir do conhecimento da farmacocinética e farmacodinâmica dos mesmos.

Farmacocinética consiste nos processos de absorção, distribuição e eliminação do fármaco. As sulfoniluréias são bem absorvidas após administração por via oral, e atinge a concentração plasmática máxima em 2-4 horas. A

duração da ação varia. Todos os fármacos ligam-se fortemente à albumina plasmática e estão envolvidos em interações com outros medicamentos (por exemplo, salicilatos e sulfonamidas), que competem pelos sítios de ligação. A maioria das sulfoniluréias (ou dos seus metabolitos ativos) é excretada na urina, de modo que aumenta a sua ação em idosos e em pacientes com doença renal (DISTEFANO & WATANABE, 2010).

Farmacodinâmica é a interação entre o fármaco e o seu objetivo terapêutico (receptor). A principal ação das sulfoniluréias é em células pancreáticas β por estimulação da secreção de insulina e reduzindo assim a hiperglicemia. Receptores de alta afinidade para os canais de sulfoniluréias estão presentes no canal de potássio dependente de ATP nas membranas plasmáticas das células beta. A ativação de bloqueio destes canais provoca a despolarização, a secreção de insulina além da entrada de Ca^{2+} (DISTEFANO & WATANABE, 2010).

Moléculas de sulfoniluréia estão entre os medicamentos mais amplamente usados para tratar DM tipo 2. Esta classe inclui: glibenclamida, gliclazida e glimepirida. Embora a maioria dos pacientes seja sensível a estes medicamentos, a eficácia terapêutica é variável. Assim, 10 a 20% dos pacientes com diabetes mellitus tipo 2 não mostram respostas terapêuticas à sulfoniluréias em doses recomendadas. Além disso, de 5 a 10% dos doentes respondem inicialmente ao tratamento, mas a sua eficácia diminui com a passagem do tempo, que caracteriza uma falha secundária a resposta à sulfoniluréia. Estes poderiam ser explicados por fatores gerais, como o ganho de peso (devido ao estilo de vida sedentário ou mudanças na dieta); desenvolvimento de resistência à insulina; anticorpos que indicam a auto-imunidade latente direcionada às células β do pâncreas; deficiência múltipla do fator de secreção de insulina desenvolvido para DM tipo 2 (AQUILANTE, 2010).

Para aprofundar o conhecimento em farmacocinética de sulfoniluréias, especialmente glibenclamida, duas categorias de "genes candidatos", com potencial influência na resposta ao tratamento são importantes: (1) os genes que codificam enzimas envolvidas no metabolismo do fármaco e (2) os genes que codificam alvos terapêuticos.

2.1 Genes que codificam enzimas metabolizadoras de fármacos.

O polimorfismo genético de enzimas metabolizadoras de fármacos, tais como citocromo

P450, com as suas interações, são a principal causa das reações adversas inesperadas. Enzimas CYP2C incluindo 2C8, 2C9, 2C18 e 2C19 são responsáveis pelo metabolismo de cerca de 20 % dos medicamentos (RETTIE & JONES, 2005).

CYP2C8 é expresso principalmente no fígado e nos rins e responde por cerca de 7% do total das enzimas CYP450 no fígado ou um terço de CYP2Cs (DE MONTELLANO, 2005). As enzimas CYP2C9 são expressas principalmente no fígado e no intestino e são a segunda isoforma mais abundante, após CYP3A4. Estima-se que aproximadamente 40% da população caucasiana apresentam defeitos nas funções desta enzima. Os níveis de expressão de CYP2C18 fígado é o menor da família CYP2C, mas sua presença foi detectada em pulmões e pele. Sua atividade catalítica está associada apenas com a hidroxilação da tolbutamida (GIL & BERGLUND, 2007). Finalmente, CYP2C19 é expressa principalmente no fígado e afeta menos de 5% de todos os CYP450. O polimorfismo do CYP2C19 é de 3-5% em populações caucasianas e aproximadamente 20% da população asiática (DE MONTELLANO, 2005).

As sulfoniluréias são metabolizados principalmente pela enzima CYP2C9. A deficiência desta enzima, incluindo polimorfismo CYP2C9*3 e CYP2C9*2 é responsável pela redução da depuração intrínseca de sulfoniluréias. Este fato pode ser justificado por causa das baixas doses necessárias para os pacientes com polimorfismo CYP2C9*3 para alcançar a mesma redução das taxas de glicose em comparação com pacientes normais (KALLIKOSKI et al., 2010).

A glibenclamida é metabolizada pela microsomal CYP2C9. Dois alelos variantes do gene responsável, CYP2C9*2 e CYP2C9*3 são encontrados nas populações do grupo étnico Tamil Nadu. Foi relatado que o variante CYP2C9*3 produz uma redução significativa na atividade enzimática quando comparado com outras variantes e alelos homozigóticos. Genótipos, tais como CYP2C*2/*2 e CYP2C9*3/*3, mostraram uma redução mais significativa da atividade enzimática gravado em pacientes CYP2C9 heterozigótica *1/*2 e CYP2C9*1/*3 (KIRCHHEINER & BROCKMÖLLER, 2005).

Polimorfismo genético resulta em atividade enzimática reduzida de CYP2C9, causando uma diminuição do metabolismo da glibenclamida. Este evento pode aumentar a concentração de fármaco no plasma e alterar a sua eficácia e pode manifestar-se no aumento das respostas terapêuticas ou aumento da incidência de efeitos secundários hipoglicêmicos (YIN, et al. 2005).

2.2 Genes que codificam alvos terapêuticos

Sulfoniluréias secretam insulina, que atuam induzindo o fechamento dos canais de potássio nas células β pancreáticas dependentes de ATP. Estes canais de potássio são compostos de quatro poros formados pelas subunidades, codificadas por Kir6.2 KCNJ11 (GRIBBLE & REIMANN, 2003). A parte externa do canal é constituída por quatro subunidades do receptor sulfoniluréia (Sur1), codificada pelo gene da codificação de ligação de ATP, sub-família C, membro 8 (ABCC8) (SCHRÖNER et al. 2011).

O fechamento dos canais de potássio ATP dependente desempenha um passo crítico na secreção de insulina estimulada por glicose em células beta do pâncreas. O polimorfismo E23K (rs5219) faz com que ocorra a substituição do glutamato por resíduos de lisina na proteína Kir6.2. Esta alteração polimórfica está associada com o risco de diabetes mellitus tipo 2, em populações caucasianas. A variação em KCNJ11 está associada com a diminuição da secreção de insulina e, portanto, esta parece ser um alvo promissor em estudos de farmacogenética com secretores de insulina (SESTI et al. 2011).

Os estudos farmacogenéticos da KCNJ11, aplicados à terapia da diabetes mellitus tipo 2, testa a eficácia das sulfoniluréias como medicamentos de primeira escolha no tratamento dessa patologia. Estudos em populações caucasianas mostraram tanto a falta de correlação como o aumento das taxas de falha no tratamento com sulfoniluréias, devido a mudanças no KCNJ11 (GLOYN et al., 2001). Além disso, dois estudos em populações asiáticas têm mostrado uma correlação entre o polimorfismo de KCNJ11 e ABCC8 e uma melhora notável na terapia com sulfoniluréias (ZHANG et al., 2007).

Estudos anteriores sobre o papel do gene variante, como mencionado, tiveram resultados controversos, o que pode ser explicado pelas diferenças nas metodologias de estudo, bem como nas diferenças étnicas entre as populações estudadas. Em um estudo prospectivo de diabetes realizados no Reino Unido, um grupo de 363 pacientes que usaram sulfoniluréias, após análise, não foi encontrada relação entre o polimorfismo em KCNJ11, como também, resposta terapêutica. No entanto, o resultado foi avaliado com base em duas medições da glicose no plasma em jejum durante o primeiro ano de tratamento, mas não em medições de HbA1c (GLOYN & MCCARTHY, 2001). Outro estudo em um grupo de 525 pacientes italianos mostraram que os portadores do alelo variante apresentaram uma maior

probabilidade de falhas no tratamento com sulfoniluréias. Neste estudo, a falha do tratamento foi definido pelos resultados em pacientes com glicose em jejum abaixo de 300 mg/dl (16,7mmol/l), onde houve uma terapia de combinação entre sulfoniluréia e metformina. Assim, este estudo revela antes da falha de combinação de sulfoniluréia com metformina, sulfoniluréias em tratamento por si só (SESTI et al., 2006).

3. O POTENCIAL DA FARMACOGENÉTICA NO TRATAMENTO DA DIABETES

Atualmente, a escolha entre diferentes medicamentos é influenciada por fatores tais como o tipo de diabetes, doenças secundárias e resistência às drogas. Atualmente, os fatores genéticos não desempenham qualquer papel na escolha da terapia para a diabetes. Usando esta prática de tentativa e erro, a maioria dos médicos decide qual o fármaco deve ser utilizado no tratamento e em quais dosagens. A farmacogenética fornece uma série de ferramentas que podem guiar o clínico na escolha do tratamento. Ensaios clínicos em farmacogenética podem dizer ao médico o medicamento e qual a dosagem é mais apropriada para aquele paciente, tais como o potencial de causar crise hipoglicêmica ou tratamento ineficaz. Além disso, o teste genético poderia ajudar a identificar os pacientes que são mais propensos a desenvolver um tratamento refratário ou efeitos adversos intrínsecos das drogas utilizadas. Espera-se que tais ferramentas sejam utilizadas para fazer o tratamento mais eficaz e menos prejudicial, levando a uma redução da morbidade, e talvez mesmo a mortalidade associada ao tratamento da diabetes. Além disso, a hiperglicemia pode ser controlada mais rapidamente, podendo reduzir os custos médicos e sobrecarregar a diabetes (KWAN & BRODIE, 2000).

No entanto, esse cenário está longe de ser provável para parte da prática clínica. A pesquisa em farmacogenética do diabetes ainda está começando, e apesar de as variantes genéticas que podem influenciar o tratamento são identificados, um grande obstáculo para a aplicação clínica é a provável natureza multifatorial da droga. Isto significa que qualquer teste é possível, mas só tem um valor preditivo e, portanto, qualquer ensaio clínico útil provavelmente terá que incluir diversas variações em genes diferentes. Por exemplo, um teste razoável pode incluir uma genotipagem do polimorfismo de um ou mais genes que codificam

receptores de fármacos hipoglicêmicos, e enzimas que metabolizam as proteínas de transporte (WANG et al., 2005).

Graças às percepções melhoradas das vias envolvidas no metabolismo do mecanismo de anti-diabéticos e de ação, em primeiro lugar, os principais avanços estão em técnicas de genotipagem e abordagem estatística, além disso, agora é possível estudar todas as variações genéticas em uma via comum integral, e pode ser possível realizar associação de todo o genoma. No entanto, estudos de associação são notórios por seus problemas metodológicos, que provavelmente representam uma grande fração dos resultados contraditórios relatados na literatura. Idealmente, os estudos de farmacogenética devem ser conduzidos de forma prospectiva, ou seja, os pacientes devem ser genotipados antes ou no momento em que começa com uma terapia medicamentosa específica, e, em seguida, estudarem a sua resposta ao longo do tempo e sua correlação com o genótipo. Tais estudos são, obviamente, mais difíceis do que estudos retrospectivos (CARDON & BELL, 2001).

CONCLUSÃO

Há ampla evidência de que a resposta ao tratamento medicamentoso da diabetes é influenciada por fatores genéticos. Graças aos avanços na compreensão da base molecular de ação e metabolismo, numerosos genes candidatos com potencial influência sobre a resposta de medicamentos anti-diabéticos podem agora ser identificados. Graças aos avanços da genética, projetos de digitalização de múltiplos genes estão agora se tornando realidade. Por exemplo, o Projeto Internacional HapMap (mapeamento genético) catalogou mais de um milhão de variantes comuns em todo o genoma humano. Estes dados auxiliam substancialmente a descoberta de variantes genéticas com um papel na resposta ao fármaco. A identificação de tais variantes pode, por sua vez, melhorar a nossa compreensão da resposta de drogas subjacentes.

Os primeiros resultados dos estudos de associação genética de diabetes estão se tornando possíveis. No conhecimento da farmacogenética decorrente da diabetes espera-se que seja útil no tratamento da doença, o desenvolvimento de novos hipoglicemiantes e condutores ensaios em seres humanos.

No entanto, parece improvável que a importante farmacogenética encontra aplicação clínica no tratamento da diabetes mellitus tipo 2 em um futuro muito próximo. Devido às influências

multifatoriais, o impacto da descoberta de uma variante genética única é pequeno. Outros problemas potenciais associados referem-se à necessidade de colaboração de vários centros de pesquisa, e talvez colaborações entre academia e indústria farmacêutica. Estes estudos iriam aumentar consideravelmente o potencial de aplicação clínica da farmacogenética.

REFERÊNCIAS:

ABATE, N. et al. Genetic polymorphism PC-1 K121Q and ethnic susceptibility to insulin resistance. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 88, n. 12, p. 5927-5934, 2003.

ALTSHULER, D.; BROOKS, L.D.; CHAKRAVARTI, A.; COLLINS, F.S.; DALY, M.J.; DONNELLY, P. et al. A haplotype map of the human genome. **Nature**, v. 437, p. 1299-1320, 2005.

ANDREELLI, F.; JACQUIER, D.; DIERICK-GALLET, A.; AMOUYAL, C. Pharmacogénétique des antidiabétiques. **Médecine des Maladies Métaboliques**, v. 5, n. 5, p. 512-519, 2011.

AQUILANTE, C.L. Sulfonylurea pharmacogenomics in Type 2 diabetes: the influence of drug target and diabetes risk polymorphisms. **Expert review of cardiovascular therapy**, v. 8, n. 3, p. 359, 2010.

ATKINSON, M.A. Thirty Years of Investigating the Autoimmune Basis for Type 1 Diabetes Why Can't We Prevent or Reverse This Disease? **Diabetes**, v. 54, n. 5, p. 1253-1263, 2005.

BAIER, L.J. et al. A calpain-10 gene polymorphism is associated with reduced muscle mRNA levels and insulin resistance. **Journal of Clinical Investigation**, v. 106, n. 7, p. R69, 2000.

BILLINGS, L.K.; FLOREZ, J.C. The genetics of type 2 diabetes: what have we learned from GWAS? **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1212, n. 1, p. 55-77, 2010.

BODMER, W.; BONILLA, C. Common and rare variants in multifactorial susceptibility to common diseases. **Nature genetics**, v. 40, n. 6, p. 695-701, 2008.

BRIETZKE, S.A. Oral antihyperglycemic treatment options for type 2 diabetes mellitus. **Medical Clinics of North America**, v. 99, n. 1, p. 87-106, 2015.

- BROWN, A.E. et al. Targeted suppression of calpain-10 expression impairs insulin-stimulated glucose uptake in cultured primary human skeletal muscle cells. **Molecular genetics and metabolism**, v. 91, n. 4, p. 318-324, 2007.
- CARDON, L.R.; BELL, J.I. Association study designs for complex diseases. **Nature Reviews Genetics**, v. 2, n. 2, 2001.
- CHO, N.H. et al. International Diabetes Federation: Global guideline for managing older people with type 2 diabetes. **Brussels: International Diabetes Federation**, 2013.
- DE MONTELLANO, P.R.O. **Cytochrome P450: structure, mechanism, and biochemistry**: Springer, 2005.
- DIAMOND, J. The double puzzle of diabetes. **Nature**, v. 423, n. 6940, p. 599-602, 2003.
- DING, E.L. et al. Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men. **New England Journal of Medicine**, v. 361, n. 12, p. 1152-1163, 2009.
- DISTEFANO, J.K.; WATANABE, R.M. Pharmacogenetics of anti-diabetes drugs. **Pharmaceuticals**, v. 3, n. 8, p. 2610-2646, 2010.
- FLOREZ, J.C. Newly identified loci highlight beta cell dysfunction as a key cause of type 2 diabetes: where are the insulin resistance genes? **Diabetologia**, v. 51, n. 7, p. 1100-1110, 2008.
- GIL, J.P.; BERGLUND, E.G. CYP2C8 and antimalaria drug efficacy. **Pharmacogenomics**, v. 8, n. 2, 2007.
- GLOYN, A.L.; MCCARTHY, M.I. The genetics of type 2 diabetes. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 15, n. 3, p. 293-308, 2001.
- GLOYN, A.L.; HASHIM, Y.; ASHCROFT, S.J.H.; ASHFIELD, R.; WILTSHIRE, S.; TURNER, R.C. Association studies of variants in promoter and coding regions of beta-cell ATP-sensitive K-channel genes SUR1 and Kir6. 2 with Type 2 diabetes mellitus (UKPDS 53). **Diabetic medicine**, v. 18, n. 3, 2001.
- GRARUP, N. et al. Association of variants in the sterol regulatory element-binding factor 1 (SREBF1) gene with type 2 diabetes, glycemia, and insulin resistance a study of 15,734 Danish subjects. **Diabetes**, v. 57, n. 4, p. 1136-1142, 2008.
- GRIBBLE, F.M.; REIMANN, F. Sulphonylurea action revisited: the post-cloning era. **Diabetologia**, v. 46, n. 7, 2003.
- IMAMURA, M.; MAEDA, S. Genetics of type 2 diabetes: the GWAS era and future perspectives. **Endocrine journal**, 2011.
- KALLIOKOSKI, A.; NEUVONEN, P.J.; NIEMI, M. SLC1B1 polymorphism and oral antidiabetic drugs. **Basic & clinical pharmacology & toxicology**, v. 107, n. 4, 2010.
- KARTHIKEYAN, R. et al. Should we listen to our clock to prevent type 2 diabetes mellitus? **Diabetes research and clinical practice**, v. 106, n. 2, p. 182-190, 2014.
- KWAN, P.; BRODIE, M.J. Early identification of refractory epilepsy. **New England Journal of Medicine**, v. 342, n. 5, 2000.
- KIRCHHEINER, J.; BROCKMÖLLER, J. Clinical consequences of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 77, n. 1, 2005.
- LAUDES, M. et al. Genetic variants in human sterol regulatory element binding protein-1c in syndromes of severe insulin resistance and type 2 diabetes. **Diabetes**, v. 53, n. 3, p. 842-846, 2004.
- LEE, Y.H. et al. Association between polymorphisms in SLC30A8, HHEX, CDKN2A/B, IGF2BP2, FTO, WFS1, CDKAL1, KCNQ1 and type 2 diabetes in the Korean population. **Journal of human genetics**, v. 53, n. 11-12, p. 991-998, 2008.
- LIBEROPOULOS, E.N. et al. Preventing type 2 diabetes in high risk patients: an overview of lifestyle and pharmacological measures. **Current drug targets**, v. 7, n. 2, p. 211-228, 2006.
- MACDONALD, P.E.; DE MARINIS, Y.Z.; RAMRACHEYA, R. et al. A KATP Channel-Dependent Pathway within α Cells Regulates Glucagon Release from Both Rodent and Human Islets of Langerhans. **PLoS Biology**, v. 5, n. 6, 2007.
- MALECKI, M.T. Genetics of type 2 diabetes mellitus. **Diabetes research and clinical**

- practice**, v. 68, p. S10-S21, 2005.
- MÜSSIG, K. et al. The ENPP1 K121Q polymorphism determines individual susceptibility to the insulin-sensitising effect of lifestyle intervention. **Diabetologia**, v. 53, n. 3, p. 504-509, 2010.
- OMORI, S. et al. Association of CDKAL1, IGF2BP2, CDKN2A/B, HHEX, SLC30A8, and KCNJ11 with susceptibility to type 2 diabetes in a Japanese population. **Diabetes**, v. 57, n. 3, p. 791-795, 2008.
- ORTEGA, V.E.; MEYERS, D.A. Pharmacogenetics: implications of race and ethnicity on defining genetic profiles for personalized medicine. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 133, n. 1, p. 16-26, 2014.
- PARIKH, H.; GROOP, L. Candidate genes for type 2 diabetes. **Reviews in endocrine & metabolic disorders**, v. 5, n. 2, p. 151-176, 2004.
- PEARSON, E.R. Recent advances in the genetics of diabetes. **Primary care diabetes**, v. 2, n. 2, p. 67-72, 2008.
- PETERSEN, K.F.; SHULMAN, G.I. Etiology of insulin resistance. **The American journal of medicine**, v. 119, n. 5, p. S10-S16, 2006.
- RETTIE, A.E.; JONES, J.P. Clinical and toxicological relevance of CYP2C9: drug-drug interactions and pharmacogenetics. **Annu Review Pharmacol Toxicol**, v. 45, p. 477-494, 2005.
- SAEZ, M.E. et al. The CAPN10 gene is associated with insulin resistance phenotypes in the Spanish population. **PLoS One**, v. 3, n. 8, p. e2953, 2008.
- SCHRONER, Z.; JAVORSKY, M.; KOZAROVA, M.; TKAC, I. Pharmacogenetics of oral antidiabetic treatment. **Bratisl Lek Listy**, v. 112, n. 8, 2011.
- SCOTT, L.J. et al. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. **Science**, v. 316, n. 5829, p. 1341-1345, 2007.
- SEELEANG, K. Genetic disparities in the development of type 2 diabetes among African Americans. **Journal of the American Academy of Nurse Practitioners**, v. 23, n. 9, p. 473-478, 2011.
- SESTI, G.; LARATTA, E.; CARDELLINI, M.; ANDREOZZI, F.; DEL GUERRA, S.; IRACE, C. et al. The E23K variant of KCNJ11 encoding the pancreatic β -cell adenosine 5'-triphosphate-sensitive potassium channel subunit Kir6. 2 is associated with an increased risk of secondary failure to sulfonylurea in patients with type 2 diabetes. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 91, n. 6, p. 2334-2339, 2006.
- SLADEK, R. et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. **Nature**, v. 445, n. 7130, p. 881-885, 2007.
- STEFAN, N. et al. Genetic variations in PPARG and PPARGC1A determine mitochondrial function and change in aerobic physical fitness and insulin sensitivity during lifestyle intervention. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 92, n. 5, p. 1827-1833, 2007.
- STEINTHORSDOTTIR, V.; THORLEIFSSON, G.; REYNISDOTTIR, I.; BENEDIKTSSON, R.; JONSDOTTIR, T.; WALTERS, G.B. A variant in CDKAL1 influences insulin response and risk of type 2 diabetes. **Nature genetics**, v. 39, n. 6, p. 770-775, 2007.
- STUMVOLL, M. et al. Association of the TG Polymorphism in adiponectin (Exon 2) with obesity and insulin sensitivity interaction with family history of type 2 diabetes. **Diabetes**, v. 51, n. 1, p. 37-41, 2002.
- STUMVOLL, M. et al. Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 gene is associated with increased antilipolytic insulin sensitivity. **Diabetes**, v. 50, n. 4, p. 876-881, 2001.
- TABARA, Y. et al. Replication study of candidate genes associated with type 2 diabetes based on genome-wide screening. **Diabetes**, v. 58, n. 2, p. 493-498, 2009.
- TSCHRITTER, O.; STUMVOLL, M.; MACHICAO, F. et al. The prevalent Glu23Lys polymorphism in the potassium inward rectifier 6.2 (KIR6. 2) gene is associated with impaired glucagon suppression in response to hyperglycemia. **Diabetes**, v. 51, n. 9, p. 2854-2860, 2002.
- VAXILLAIRE, M. et al. Impact of common type 2 diabetes risk polymorphisms in the DESIR prospective study. **Diabetes**, 2007.
- WANG, W.Y.S.; BARRATT, B.J.; CLAYTON, D.G.; TODD, J.A. Genome-wide association studies:

theoretical and practical concerns. **Nature Reviews Genetics**, v. 6, n. 2, 2005.

WEEDON, M.N. et al. Genetic regulation of birth weight and fasting glucose by a common polymorphism in the islet cell promoter of the glucokinase gene. **Diabetes**, v. 54, n. 2, p. 576-581, 2005.

YIN, O.Q.P.; TOMLINSON, B.; CHOW, M.S.S. CYP2C9, but not CYP2C19, polymorphisms affect the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glyburide in Chinese subjects&ast. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**. v. 78, n. 4, 2005.

ZHANG, H.; LIU, X.; KUANG, H.; YI, R.; XING, H. Association of sulfonylurea receptor 1 genotype with therapeutic response to gliclazide in type 2 diabetes. **Diabetes research and clinical practice**, v. 77, n. 1, 2007.

ZEGGINI, E. et al. Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes. **Science**, v. 316, n. 5829, p. 1336-1341, 2007.

Tabela 1: Mecanismos patológicos associados aos genes da diabetes tipo 2 (MACDONALD, 2007).

Região/Gene	Cromossomo	Efeito patológico
<i>PPARG</i>	3p25	Resistência à insulina
<i>KCNJ11</i>	11p15.1	Disfunção das células β
<i>TCF7L2</i>	10q25.3	Disfunção das células β
<i>SLC30A8</i>	8q24.11	Disfunção das células β
<i>HHEEX</i>	10q23.33	Redução do tamanho das células β
<i>CDKAL1</i>	6p22.2	Disfunção e redução do tamanho das células β
<i>CDKN2A/CDKN2B</i>	9p21	Redução do tamanho das células β
<i>IGF2BP2</i>	3q27.2	Disfunção das células β
<i>FTO</i>	16q12.2	Alteração do BMI
<i>HNF1B</i>	17q12	Disfunção das células β
<i>WFS1</i>	4p16.1	Disfunção das células β
<i>JAZF1</i>	7p15.2-p15.1	Disfunção das células β
<i>CDC123/CAMK1D</i>	10p13	Disfunção das células β
<i>TSPAN8/LGR5</i>	12q14.1-q21.1 12q22-q23	Função desconhecida
<i>THADA</i>	2p21	Resistência à insulina
<i>ADAMTS9</i>	3p14.1	Resistência à insulina
<i>NOTCH2</i>	1p13-p11	Redução do tamanho das células β
<i>KCNQ1</i>	11p15.5	Disfunção das células β
<i>MTNR1B</i>	11q21-q22	Disfunção das células β
<i>HNF4A</i>	20q13.12	Disfunção e redução das células β
<i>HNF1A</i>	12q24.31	Disfunção e redução das células β
<i>CAPN10</i>	2q37.3	Resistência à insulina.
<i>ENPP1</i>	6q22-q23	Resistência à insulina

Tabela 2: Genes que podem afetar o tratamento da DM tipo 2 com sulfonilureias (DE MONTELLANO, 2005).

MUTAÇÃO NO GENE QUE PODE AFETAR O TRATAMENTO	EFEITOS
HNF-1a	Mudança na sensibilidade dos efeitos hipoglicemiantes.
HNF-1b	Não responde particularmente bem às sulfoniluréias.
KCNJ11	De 49 pacientes com mutação heterozigótica neste gene que foram tratados com sulfonilureias, 44 foram capaz de descontinuar com insulina.
KCNJ11, variante E23K	Estimula a secreção pela sulfonilureia, aumentando os riscos de desenvolver resistência secundária a estes fármacos May impair stimulated insulin secretion by sulfonilurea, thus increasing the risk of developing secondary resistance to these drugs.
ABCC8	Terapia com sulfoniluréia oral é segura e eficaz por um período curto, pode substituir o tratamento de insulinas injetáveis.
Citocromo P450 (CYP2C9)	Pode ser considerado como um dos principais fatores de riscos para uma hipoglicemia severa, como resultado do tratamento como sulfonilureias.
TCF7L2 (rs1225372 e rs7903146)	Influencia no sucesso do tratamento inicial com terapias em pacientes com DM2