

lic. Wioletta Kania,

dr hab. Tomasz Wilanowski✉

Wydział Biologii, Uniwersytet Warszawski

https://doi.org/10.18388/pb.2017_568

✉ autor korespondujący: t.wilanowski@uw.edu.pl

Słowa kluczowe: farmakogenomika, lekarstwa, zaburzenia psychiczne, zoptymalizowana terapia

Stosowane skróty: CPIC – Konsorcjum ds. Wdrażania Farmakogenetyki Klinicznej (ang. *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*); CYP – cytochrom P450; DPWG – Holenderska Grupa Robocza ds. Farmakogenetyki (ang. *Dutch Pharmacogenetics Working Group*); FDA – Agencja Żywności i Leków USA (ang. *Food and Drug Administration*); SNRI – inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noreadrenaliny (ang. *serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor*); SSRI – selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (ang. *selective serotonin reuptake inhibitor*); TLPD – trójcykliczne leki przeciwdepresyjne

STRESZCZENIE

Farmakogenomika to dziedzina z pogranicza farmacji i genomiki. Zajmuje się ona badaniem wpływu występujących u pacjenta wariantów genów związanych z metabolizmem leków na jego reakcję na konkretny lek. Rolą testów farmakogenomicznych jest określenie tempa metabolizmu leków i wykorzystanie tej informacji w praktyce klinicznej. Takie podejście otwiera nowe możliwości w optymalizacji terapii, poprzez dobranie właściwego leku i dostosowanie dawki tak, aby zminimalizować działania niepożądane, jednocześnie maksymalizując skuteczność podawanego preparatu. Dzięki temu zwiększona jest szansa na przypisanie pacjentowi odpowiedniego leku, co przyspiesza wprowadzenie skutecznej terapii. Perspektywy zastosowania farmakogenomiki w psychiatrii są obiecujące, choć podobnie jak w przypadku schorzeń innych układów, stworzenie jednolitych rekomendacji jest utrudnione przez złożoność wielu zaburzeń psychicznych oraz wpływ innych czynników, takich jak interakcje pomiędzy przyjmowanymi lekami. Z tego powodu rekomendacje tworzone przez różne instytucje różnią się między sobą. Celem niniejszego artykułu jest omówienie aktualnych możliwości zastosowania farmakogenomiki w psychiatrii oraz trudności jej wprowadzenia jako standardu leczenia psychiatrycznego.

WPROWADZENIE

W ostatnich dziesięcioleciach zasób leków psychiatrycznych zwiększył się nieznacznie, natomiast liczba pacjentów zgłaszających się z depresją lub innymi zaburzeniami psychicznymi do lekarzy wzrasta bardzo szybko. Według raportu Światowej Organizacji Zdrowia, w 2019 roku na zaburzenia psychiczne cierpiało 970 milionów ludzi na całym świecie, z czego 280 milionów stanowiły osoby z zaburzeniami depresyjnymi, 301 milionów z zaburzeniami lękowymi oraz 24 miliony ze schizofrenią [1]. Trudności w leczeniu psychiatrycznym wynikają z poligeniczności oraz złożoności wpływów środowiskowych i genetycznych na fenotyp objawów u pacjentów (w niniejszym artykule słowo „pacjent” odnosi się zarówno do pacjentów, jak i pacjentek). Skuteczność obecnie dostępnych leków i innych metod terapii w psychiatrii jest ograniczona, stąd istnieje konieczność wykorzystywania aktualnych zasobów w bardziej skuteczny sposób. Jednym z nich jest personalizacja zaleceń uwzględniająca genotyp pacjenta, co umożliwia optymalizację terapii lekami już dostępnymi.

Celem niniejszego artykułu jest przekrojowe spojrzenie na zastosowanie farmakogenomiki w psychiatrii, zwrócenie uwagi na perspektywy i działania, które należy wprowadzić dla jej szerokiego użycia w standardowym postępowaniu klinicznym. Ponadto, istotnym elementem artykułu jest przedstawienie aktualnych możliwości farmakogenomiki, jej skuteczności oraz narzędzi, dzięki którym możliwe jest jej zaimplementowanie do procedur leczenia psychiatrycznego.

ZABURZENIA PSYCHICZNE

Zaburzenia psychiczne to zgodnie z definicją klasyfikacji ICD-11 (Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób, ang. *International Classification of Diseases*) „zespół objawów charakteryzujący się klinicznie istotnym zaburzeniem indywidualnego poznania, regulacji emocjonalnej lub zachowania, które odzwierciedla dysfunkcję w procesach psychologicznych, biologicznych lub rozwojowych. Zaburzenia te są zwykle związane ze stresem, bądź upośledzeniem życia osobistego, rodzinnego, społecznego, edukacyjnego, zawodowego lub innych ważnych obszarów funkcjonowania” [2]. W latach 1999–2019, wskaźnik DALY spowodowanych przez zaburzenia psychiczne, wzrósł z 80,8 mln do 125,3 mln w skali światowej [3]. DALY (lata życia skorygowane niesprawnością, ang. *disability-adjusted life years*) wyraża łącznie lata życia utracone wskutek przedwczesnej śmierci bądź uszczerbku na zdrowiu w wyniku choroby. W tym samym czasie udział zaburzeń psychicznych w całkowitym światowym DALY wzrósł z 3,1%

do 4,9%, co dowodzi rosnącemu udziałowi tych zaburzeń w światowym obciążeniu chorobami [3]. Według tego samego wskaźnika, największe znaczenie mają tu zaburzenia depresyjne (37,3%), lękowe (22,9%) oraz schizofrenia (12,2%) [3].

Do leczenia takich zaburzeń wykorzystywane są tzw. leki psychotropowe, wśród których rozróżnia się leki przeciwpsychotyczne (do leczenia zaburzeń przebiegających z urojeniami, psychozami i omamami), przeciwłękowe (zmniejszające lęk, niepokój, napięcie emocjonalne i objawy towarzyszące tym stanom), nasenne (ułatwiające zaśnięcie osobom z trudnościami z zasypianiem, często budzącym się podczas snu lub ze zbyt krótkim okresem snu) oraz przeciwdepresyjne (dla osób z zaburzeniami depresyjnymi). Aktualnie odpowiedni lek psychotropowy dobierany jest na podstawie objawów zaburzenia jakie posiada pacjent, bez uwzględniania czynników genetycznych. Skutkuje to długim okresem doboru optymalnej terapii, przedłużaniem leczenia w czasie, a w efekcie zwątpieniem pacjenta w skuteczność terapii i częstym nieprzestrzeganiem zaleceń stosowania leku [4]. Zmianą takiego podejścia może być wprowadzenie personalizowanych zaleceń, co stanie się możliwe dzięki powszechnemu korzystaniu z testów farmakogenomicznych.

MEDYCINA PERSONALIZOWANA

Za ojca medycyny personalizowanej może być uznany Hipokrates (ok. 460 p.n.e. – ok. 375 p.n.e.), który głosił, że „Ważniejsze jest wiedzieć jaki typ człowieka ma chorobę, niż to jaką chorobę ma człowiek.” Natomiast współcześnie praktyczne wdrożenie tego podejścia wymaga znacznych nakładów finansowych oraz przeprowadzenia wielu specjalistycznych badań. Różnice między reakcjami przedstawicieli tego samego gatunku na konkretny lek są wywołane różnicami w genomach tych osobników. Różnorodność genetyczna umożliwi nam lepszą adaptację do zmieniających się warunków środowiska. Natomiast stwarza ona trudności przy optymalizowaniu terapii.

W medycynie personalizowanej przy dobieraniu leku uwzględnia się nie tylko diagnozę choroby, ale również cechy pacjenta, w tym przede wszystkim warianty genetyczne, które u niego występują. Celem tego postępowania jest dobór terapii w taki sposób, aby była ona jak najskuteczniejsza, a jednocześnie wiązała się z jak najmniejszą liczbą działań niepożądanych. Nie chodzi tu o projektowanie odrębnego leku dla każdego pacjenta (byłoby to bardzo kosztowne), lecz o pewną kategoryzację pacjentów ze względu na obecne u nich warianty genetyczne oraz niektóre inne cechy (takie jak płeć lub wiek). A dopiero dla takich podgrup tworzone są spersonalizowane zalecenia prowadzenia terapii. Farmakogenomika skupia się na dostosowaniu leczenia farmakologicznego na podstawie informacji o genomie pacjenta w oparciu o wiedzę z takich dziedzin biologii jak genetyka, genomika i proteomika. Celem jest uwzględnienie różnic międzypersonicznych przy optymalizacji leczenia. Podstawowe narzędzie farmakogenomiki polega na odkrywaniu biomarkerów i tworzeniu ukierunkowanych terapii [5].

Medycyna personalizowana zajmuje się także oceną ryzyka zachorowania pacjenta na podstawie biomarkerów predykcyjnych obecnych w jego genomie, co daje nowy pogląd na profilaktykę chorób. Pacjent świadomy swoich predyspozycji genetycznych może wprowadzić do swojego życia działania zmniejszające ryzyko zachorowania. Dla przykładu, osoba, która uzyska informację na temat zwiększonego ryzyka rozwinięcia się cukrzycy typu II, będzie świadoma konieczności wprowadzenia diety ograniczającej spożycie węglowodanów prostych. Zmiany te są stosunkowo niewielkie w porównaniu do korzyści, jakie mogą one przynieść dla zdrowia pacjentów, a także mogą obniżyć koszty leczenia, z korzyścią dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia.

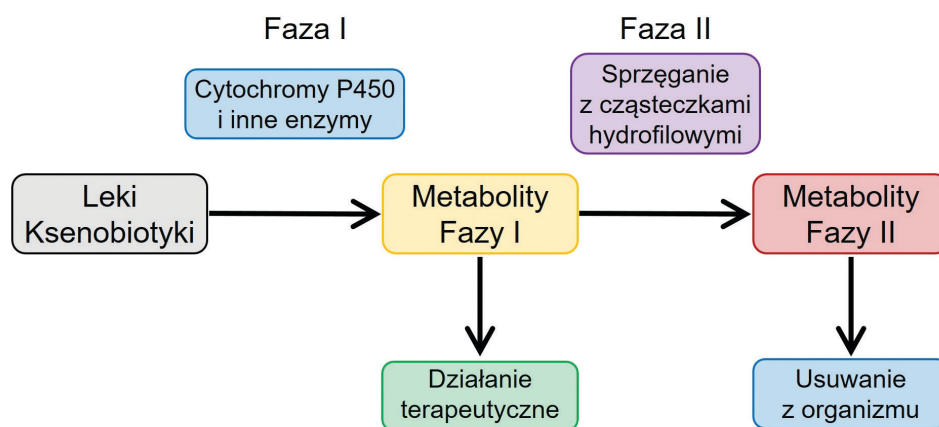
Dotychczas w psychiatrii stosowana jest uniwersalna terapia dla pacjentów z daną jednostką chorobową, jedynie z uwzględnieniem interakcji typu lek-lek, lecz z pominięciem interakcji typu lek-gen. Przełamaniem tego schematu może być spojrzenie na wybór drogi leczenia na podstawie genomu pacjenta. Personalizacja polegałaby na wykonaniu testu farmakogenomicznego, a następnie na podstawie jego wyników, wybraniu leku i jego optymalnego dawkowania. Zwiększyłyby to szansę na wprowadzenie optymalnej farmakoterapii już od samego początku leczenia.

PRZYCZYNY RÓŻNIC W METABOLIZMIE LEKÓW

Aby zrozumieć różnice w metabolizmie leków u różnych pacjentów, trzeba zapoznać się z mechanizmem działania tego procesu w organizmie. Metabolizm leków można podzielić na dwie fazy. W I fazie „funkcjonalizacji związku” cząsteczka ulega reakcjom utleniania, redukcji lub hydrolizy [6]. Zwiększają one reaktywność i dostępność związku chemicznego poprzez dołączenie lub odblokowanie polarniej grupy funkcyjnej. Proces ten prowadzi do aktywacji substancji z formy nieaktywnej (prekursora leku) do formy czynnej biologicznie. Na tym etapie enzymy z grupy cytochromu P450 odgrywają kluczową rolę, gdyż odpowiadają one za szeroki zakres takich reakcji. W II fazie, zwanej „sprzęganiem”, dochodzi do sprzęgania cząsteczki leku z cząsteczką hydrofilową, co umożliwia inaktywację leku i wydalenie go z organizmu [6] (Ryc. 1).

Enzymy z nadrodziny cytochromu P450, oznaczane skrótem CYP, biorą udział w detoksykacji leków i toksyn, homeostazie i metabolizmie komórkowym. Statystyki pokazują, że te enzymy uczestniczą w około 75% reakcji metabolizowania leków [7]. Enzymy cytochromu P450 zostały pogrupowane w 18 rodzin i 44 podrodziny, ze względu na podobieństwa w ich budowie. Rodzina oznaczana jest cyfrą, np. CYP1, CYP2, CYP3 itd., natomiast podrodzina literą, czyli CYP1A, CYP2B itd.

Najliczniejszą rodzinę stanowią enzymy CYP2, z której CYP2D6 i CYP2C9 mają największy udział w metabolizmie leków, w tym udział CYP2D6 w metabolizmie leków stosowanych w praktyce klinicznej jest szacowany na 21% [8]. Większość leków działających na ośrodkowy układ nerwowy jest metabolizowana przez enzymy z rodziny CYP2, w tym niektóre leki przeciwdepresyjne, typowe i atypowe leki



Rycina 1. Fazy przemian leku w organizmie, opracowano na podstawie [6].

przeciwpyschotyczne, opioidy oraz atomoksetyna. Dodatkowo, CYP2D6 charakteryzuje się dużą zmiennością genetyczną w populacji, opisano dla niego ponad 100 wariantów allelicznych, co przekłada się na jego szczególne znaczenie w badaniach farmakogenomicznych [9].

W ludzkim genomie wykryto 57 genów kodujących enzymy cytochromu P450. To właśnie polimorficzność tych genów, czyli różnorodność ich wariantów genetycznych, odpowiada za międzyosobnicze różnice w odpowiedzi na konkretny lek. Na poziom ich ekspresji wpływają różne czynniki, takie jak płeć, sposób odżywiania oraz choroby pacjenta [10]. Istotne są również interakcje lek-lek, interakcje lek-gen oraz interakcje lek-lek-gen, ponieważ to one indukują lub hamują aktywność enzymów z grupy CYP. Włączenie tych zmiennych dla określenia aktywności enzymów definiuje się jako fenotypowanie. Z uwagi na to, że w badaniu należy uwzględnić oddziaływanie środowiska na organizm pacjenta, powinno być ono powtarzane co jakiś czas. Natomiast wykrywanie polimorfizmów genetycznych u konkretnej osoby wystarczy wykonać raz w życiu pacjenta, gdyż jest to cecha stała. Zjawisko zmiany fenotypu ze względu na wpływ zewnętrzny określa się terminem fenokonwersji [11]. Przykładem może być przyjmowanie leku, który zmienia fenotyp normalnego metabolizera (ang. *normal metabolizer*, NM) na słabego metabolizera (ang. *poor metabolizer*, PM). Fenotypowanie polega na podawaniu pacjentowi substancji modelowych dobranych pod kątem sprawdzenia aktywności konkretnego enzymu z grupy CYP [11]. Może odbywać się to na dwa sposoby, jednym z nich jest podanie pojedynczego leku sondującego nakierowanego na konkretny cytochrom. Druga metoda wykorzystuje tzw. koktajl fenotypujący, dzięki któremu dochodzi do oznaczenia aktywności kilku enzymów na raz [11].

FARMAKOGENOMIKA W PSYCHIATRII

Aktualnie głównym punktem zainteresowania farmakogenomiki w psychiatrii jest wykrywanie i analiza genów odpowiadających za tempo metabolizowania leków stosowanych w terapii zaburzeń psychicznych. Tempo to różni się w zależności od posiadanego przez pacjenta wariantu genu; jak wskazują wyniki prac naukowych, dotyczy to

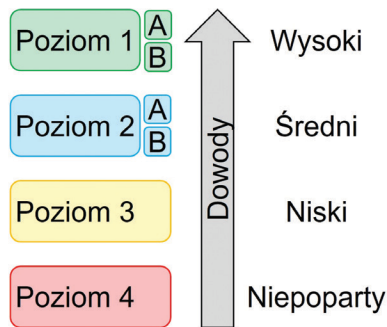
przede wszystkim genów *CYP2D6* i *CYP2C19*. Rozróżnia się następujące warianty [12]:

- NM – pacjenci posiadający warianty genów kodujących niezaburzoną zdolność enzymatyczną *CYP2C19* lub *CYP2D6*,
- PM – pacjenci nie posiadający funkcjonalnego genu *CYP2C19* lub *CYP2D6*, brak aktywności enzymatycznej,
- IM (ang. *intermediate metabolizers*, pośredni metabolizery) – posiadają częściowo wadliwe kombinacje alleli *CYP2C19* lub *CYP2D6* i mają obniżoną aktywność enzymatyczną,
- UM (ang. *ultrarapid metabolizers*, ultraszybki metabolizery) – posiadają wyższą niż normalna zdolność metaboliczną, czego przyczyną jest często duplikacja genu *CYP2C19* lub *CYP2D6*.

Stosowanie takiej samej dawki u pacjentów z różnymi wariantami genu *CYP2D6* wywołuje odmienne działanie leku w ich organizmach. Im wolniejsze tempo metabolizowania leku, tym większe ryzyko wystąpienia skutków ubocznych, gdyż dochodzi do kumulacji leku w krwiobiegu [13]. Natomiast im szybsze tempo metabolizowania leku, tym mniejsza jego skuteczność. Organizm szybko pozbywa się substancji czynnej z organizmu, a to utrudnia osiągnięcie pożądanego efektu leczenia. Badania te zostały przeprowadzone przez analizę alleli, następnie obserwację fenotypu u osób z danym wariantem, a na koniec skategoryzowanie wariantów na podstawie wyników [13].

GENOTYPOWANIE

Wersje genów (allele), które mogą służyć jako markery do oznaczania aktywności enzymatycznych, dotyczą genów kodujących enzymy uczestniczące w metabolizmie leków. Oznaczanie tych alleli i przypisywanie im funkcji służy do wskazywania wariantów, które w testach farmakogenomicznych należy uwzględnić, gdyż mogą one wpływać na odmienną aktywność danego enzymu u pacjenta. Dzięki wykorzystaniu informacji o posiadanych allelach



Rycina 2. Poziomy dowodów klinicznych stosowane w celu oznaczenia wariantów zalecanych do genotypowania, opracowano na podstawie [13].

możliwe jest określenie do których kategorii metabolizatorów (pod względem danego genu) należy badany pacjent. Warto zaznaczyć, że ta sama osoba może należeć do różnych kategorii metabolizatorów w stosunku do różnych enzymów CYP, gdyż enzymy te są kodowane przez różne geny. Na przykład, można być normalnym metabolizerem pod względem CYP2D6 zaś słabym metabolizerem pod względem CYP2C19.

Tworzeniem rekomendacji dotyczących zmian w standardowym leczeniu w oparciu o genotyp pacjenta, prowadzeniem badań w zakresie farmakogenomiki oraz wdrażaniem testów farmakogenomicznych zajmuje się między innymi Konsorcjum ds. Wdrażania Farmakogenetyki Klinicznej (ang. *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*, CPIC) oraz Holenderska Grupa Robocza ds. Farmakogenetyki (ang. *Dutch Pharmacogenetics Working Group*, DPWG). Usystematyzowane zalecenia i zgromadzone publikacje obu tych grup można znaleźć na platformie PharmGKB [14]. Dla ujednoczenia zaleceń została stworzo-

na 6 stopniowa skala, określająca poziom dowodów posiadanych o danym wariantcie (Ryc. 2).

Jedynie warianty o poziomie dowodów 1A i 1B są wykorzystywane do opracowywania rekomendacji klinicznych; ich obecność jest istotna dla określenia jakim metabolizerem (pod kątem danego enzymu) jest konkretny pacjent. Aby został przydzielony „poziom 1” dowodów klinicznych muszą być spełnione odpowiednie warunki dotyczące: 1) dokładnie poznanej zmiany aktywności enzymatycznej CYP2D6/CYP2C19, odpowiadający temu wariant funkcjonalny i specyficzna dla tego wariantu aktywność białka oraz/lub poziom ekspresji genu. Ponadto, 2) muszą być dostępne jakościowe materiały referencyjne oraz 3) częstość występowania wariantu musi być znacząca, żeby allel ten mógł być włączony do genotypowania klinicznego. Jeśli spełnione jest co najmniej jedno kryterium, a nie wszystkie trzy, przyznawany jest poziom 2, wskazujący na nieobowiązkowe uwzględnienie wariantów genów w panelach rozszerzonych. Po spełnieniu wszystkich trzech wytycznych, warianty te mogą być podniesione z poziomu 2 na poziom 1 [15].

REKOMENDACJE DOTYCZĄCE GENOTYPOWANIA WARIANTÓW GENU CYP2D6

Allele genu *CYP2D6* należące do poziomu 1 (najlepiej udokumentowanego i dlatego wykorzystywanego do opracowywania rekomendacji klinicznych) to *CYP2D6*2*, *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*5*, *CYP2D6*6*, *CYP2D6*9*, *CYP2D6*10*, *CYP2D6*17*, *CYP2D6*29*, *CYP2D6*41*, duplikacje *CYP2D6* i inne zmiany liczby kopii genu [16]. Zaleca się uwzględnianie tych alleli w testach farmakogenomicznych, ponieważ ich obecność może przyczynić się do odmiennego metabolizowania leku w organizmie pacjenta. Zauważalne są też różnice w częstości występowania poszczególnych al-

Tabela 1. Częstość występowania wariantów genu *CYP2D6* z poziomem 1 wśród populacji europejskiej, afrykańskiej i azjatyckiej; opracowano na podstawie [8].

Allel	Status funkcjonalny allelu	Częstość występowania allelu wśród populacji europejskiej [%]	Częstość występowania allelu wśród populacji afrykańskiej [%]	Częstość występowania allelu wśród populacji azjatyckiej (południowej) [%]
CYP2D6*2	Normalna funkcja	28,0	16,0-20,0	12,0-29,0
CYP2D6*3	Niefunkcjonalny	1,6	<1,0	<1,0
CYP2D6*4	Niefunkcjonalny	18,5	3,0-5,0	0,5-9,1
CYP2D6*5	Niefunkcjonalny	3,0-5,0	3,0-5,0	3,0-5,0
CYP2D6*6	Niefunkcjonalny	1,0	<0,5	<0,5
CYP2D6*9	Obniżona aktywność	2,8	<0,5	<0,5
CYP2D6*10	Obniżona aktywność	<2,0	4,0-6,0	9,0-44,0
CYP2D6*17	Obniżona aktywność	<0,5	17,0-19,0	<0,5
CYP2D6*29	Obniżona aktywność	<0,5	9,0-12,0	<0,5
CYP2D6*41	Obniżona aktywność	9,0	4,0-11,5	2,0-12,0

Tabela 2. Częstość występowania wariantów genu *CYP2C19* z poziomem dowodów 1 wśród populacji europejskiej, afrykańskiej i azjatyckiej; opracowano na podstawie [17]

Allel	Status funkcjonalny allelu	Częstość występowania allelu wśród populacji europejskiej [%]	Częstość występowania allelu wśród populacji afrykańskiej [%]	Częstość występowania allelu wśród populacji azjatyckiej [%]
CYP2C19*2	Niefunkcjonalny	14,5	17,0	35,8
CYP2C19*3	Niefunkcjonalny	0,0	0,2	1,2
CYP2C19*17	Podwyższona aktywność	22,4	23,5	13,6

leli między populacjami, co wpływa na odmienną skuteczność tego samego leku w różnych grupach etnicznych.

Allel *CYP2D6*4* jest najczęściej występującym allelem reprezentującym fenotyp słabego metabolizera *CYP2D6* [8]. Częstość jego występowania w populacji pochodzenia europejskiego wynosi około 18,5%, azjatyckiego od 0,5% do 9,1%, a afrykańskiego od 3% do 5%. W Polsce częstość tego allelu szacowana jest na 20,8% [9]. Uwzględnienie go przy projektowaniu testu farmakogenomicznego dla populacji europejskiej może znacząco wpłynąć na zmianę przepisywanych dawek. Do poziomu 1 należą też duplikacje i zwielokrotnienia liczby kopii genu *CYP2D6*, a ich skutki są zależne od allelu, który uległ powieleniu. Zestawienie częstości występowania alleli genu *CYP2D6* w różnych populacjach przedstawiono w tabeli 1.

REKOMENDACJE DOTYCZĄCE GENOTYPOWANIA WARIANTÓW GENU *CYP2C19*

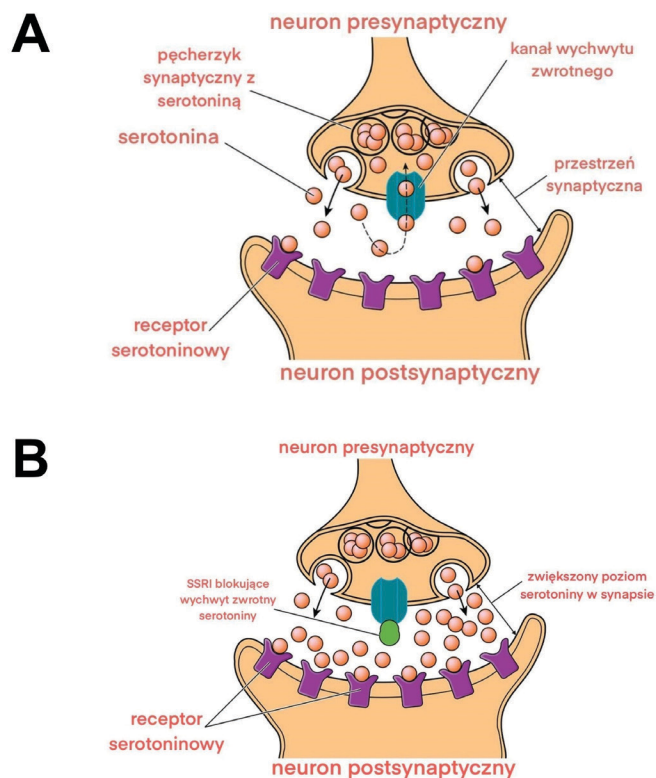
Według zaleceń Grupy Roboczej Farmakogenomiki (PGx) Stowarzyszenia Patologii Molekularnej (ang. *Pharmacogenomics (PGx) Working Group of the Association for Molecular Pathology*), do tworzenia paneli testów farmakogenomicznych należy uwzględnić następujące allele *CYP2C19*: *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3* oraz *CYP2C19*17* [15]. Ich wpływ, tak samo jak w przypadku wariantów *CYP2D6*, jest znaczący w kontekście metabolizmu leków psychotropowych. Zestawienie częstości występowania alleli genu *CYP2C19* w różnych populacjach przedstawiono w tabeli 2.

WYCHWYT ZWROTNY

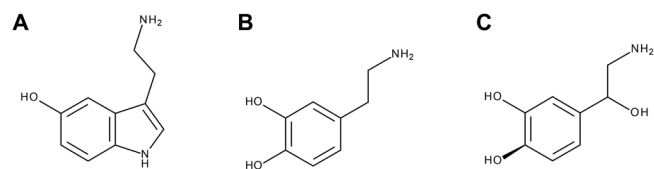
Funkcje układu nerwowego uzależnione są od przekazywania sygnałów pomiędzy neuronami, co jest możliwe dzięki neuroprzekaźnikom (neurotransmiterom), które są drobnocząsteczkowymi związkami organicznymi. Są one uwalniane pod wpływem impulsu nerwowego z neuronów presynaptycznych, a następnie łączą się z receptorami na innym neuronie, bądź z komórką efektorową (gruczołową lub mięśniową) [18]. Mogą one działać pobudzająco lub hamu-

jąco w zależności od typu neuroprzekaźnika. Do głównych neuroprzekaźników zaliczana jest serotonina (5-hydroksytryptamina, 5-HT), dopamina, noradrenalina, adrenalina, acetylocholina, kwas gamma-aminokwasowy (GABA), glicyna i glutaminian (Ryc. 3). To właśnie nieprawidłowości związane z funkcjonowaniem neuroprzekaźników postrzegają się jako podłoże molekularne wielu zaburzeń psychicznych.

Wychwyt zwrotny jest kluczowy dla wyjaśnienia mechanizmu działania wielu leków psychotropowych. Pozwala on na ponowne wchłonięcie przez neuron presynaptyczny neuroprzekaźnika, który znajduje się w szczeliny synaptycznej. Proces ten umożliwia jego ponowne wykorzystanie (tzw. recykling), lecz jego skutkiem jest słabsze pobudzenie kolejnego neuronu. Na hamowaniu tego procesu opiera się fenomen wielu leków psychotropowych, wykorzystujących inhibicję wychwytu zwrotnego neuroprzekaźników. Do takich leków zalicza się selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) oraz inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny



Rycina 4. Wpływ leków SSRI na przekazywanie sygnału przez synapsę. A) Budowa synapsy serotonergiczej, B) Mechanizm działania leków SSRI; opracowano na podstawie [19].

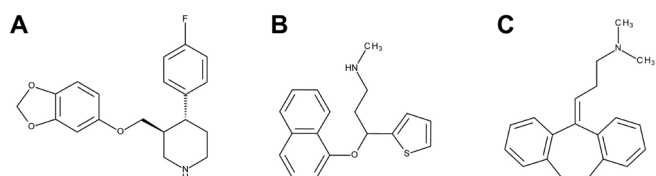


Rycina 3. Wzory strukturalne przykładowych neuroprzekaźników (od lewej do prawej): A) serotonina, B) dopamina, C) noradrenalina.

i noradrenaliny (ang. *serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI). Poprzez blokowanie transporterów i uniemożliwienie reabsorpcji neurotransmitera, zwiększone jest pobudzenie neuronu postsynaptycznego (Ryc. 4).

LEKI PRZECIWDEPRESYJNE

Aktualne zalecenia farmakogenomiczne można omówić na przykładzie leków przeciwdepresyjnych, których wykorzystanie w psychiatrii jest powszechne, w związku z dużą liczbą osób cierpiących na depresję. Leki pierwszego wyboru najczęściej należą do grupy SSRI lub SNRI. Natomiast kolejnym wyborem lekarzy są m.in. trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (TLPD; skrót w języku angielskim to TCA – *tricyclic antidepressants*) (Ryc. 5). Na przykładzie leków SSRI i TLPD zostaną omówione rekomendacje uwzględniające występowanie u pacjentów wariantów genów *CYP2D6* i *CYP2C19*.



Rycina 5. Wzory strukturalne wybranych leków (od lewej do prawej): A) paroksetyna (SSRI), B) duloksetyna (SNRI), C) amitryptylina (TLPD).

SELEKTYWNE INHIBITORY WYCHWYTU ZWROTNEGO SEROTONINY (SSRI)

Leki SSRI stanowią podstawową grupą leków w walce z depresją oraz z zaburzeniami lękowymi. Powszechność ich stosowania wynika z mniejszej liczby działań niepożądanych niż w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych i przeciwłękowych [20]. Zalecenia dotyczące stosowania tych leków w sposób inny niż standardowy w przypadku posiadania wariantu genetycznego zmieniającego przebieg ich metabolizmu odnoszą się do 5 leków z grupy SSRI. Są nimi: citalopram, escitalopram, sertralina, fluwoksamina i paroksetyna. Zalecenia te podsumowano w tabeli 3.

TRÓJCYKLICZNE LEKI PRZECIWDEPRESYJNE (TLPD)

Drugą, aktualnie rzadziej stosowaną grupą leków do leczenia depresji i zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych są TLPD. Są to inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny. Dzieli się je ze względu na budowę cząsteczki na aminy drugorzędowe i trzeciorzędowe. Aminy trzeciorzędowe metabolizowane są przede wszystkim przez *CYP2C19* do amin drugorzędowych. Natomiast w kolejnych

reakcjach chemicznych, aminy drugo- i trzeciorzędowe są metabolizowane przez *CYP2D6*. Wraz z wprowadzeniem leków z grupy SSRI, leki TLPD stały się drugorzędnym wyborem, ponieważ wiążą się one z dużo większą ilością działań niepożądanych. Do leczenia depresji dopuszczone przez FDA (Agencja Żywności i Leków USA, ang. *Food and Drug Administration*) zostały: amitryptylina, amoksapina, klomipramina, imipramina, nortryptylina, doksepina, trimipramina, protryptilina oraz dezypramina. Zaleceń stworzonych przez CPIC oraz DPWG dla tej grupy leków nie posiadają jedynie amoksapina i protryptylina (Tab. 4).

REKOMENDACJE NA PRZYKŁADZIE PAROKSETYNY

Rekomendacje dotyczące leków psychotropowych zazwyczaj dotyczą dopasowania odpowiedniej dawki lub sugestii co do zmiany leku na inny. Pod uwagę bierze się tutaj nie tylko sekwencję genomu pacjenta. Istotne są także interakcje lek-lek oraz inne cechy pacjenta takie jak wiek, czynność wątroby oraz nerek.

Dla osadzenia teorii w praktyce, można posłużyć się przykładem zaleceń dotyczących jednego z leków z grupy SSRI, czyli paroksetyny. Substancja ta posiada rekomendacje dotyczące każdego fenotypu metabolizera *CYP2D6* (Tab. 5).

TESTY FARMAKOGENOMICZNE

Celem testów farmakogenomicznych jest oznaczenie występujących u danego pacjenta wariantów genów odpowiadających za aktywność enzymów metabolizujących leki [23]. Na podstawie wyników testów możliwe jest oszacowanie odpowiedzi klinicznej pacjenta jeszcze przed rozpoczęciem leczenia, a w rezultacie zwiększenie efektywności terapii i ograniczenie działań niepożądanych. Pozwala to na wcześniejsze wykluczenie części leków i zmianę podejścia z metody „prób i błędów” na spersonalizowane zalecenia dostosowane do genotypu pacjenta.

Jeden z testów komercyjnych oferuje firma GeneSight, która tworzy raport na podstawie wyników genotypowania pacjenta, przypisując 64 leki psychiatryczne do 4 kategorii: 1) stosować zgodnie z zaleceniami; 2) umiarkowana interakcja gen-lek; 3) znacząca interakcja gen-lek; 4) brak potwierdzonego markera genetycznego. Celem takiego testu nie jest diagnoza choroby, lecz klasyfikacja leków w celu dobrania odpowiedniej dawki przy jednoczesnej minimalizacji działań niepożądanych. Pod uwagę brane są warianty 14 genów, w tym: *CYP1A2*, *CYP2D6*, *CYP2C19*, genu transportera serotoniny (*SLC6A4*) i receptora serotoniny 2A (*HTR2A/5-HTR2A*). Test opiera się na wykrywaniu delecji i

Tabela 3. Rekomendacje dotyczące leków z grupy SSRI według CPIC oraz DPWG pod względem polimorfizmów genów *CYP2D6* i *CYP2C19*; opracowano na podstawie [21]

Rekomendacja według CPIC pod względem polimorfizmu genu	Rekomendacja według DPWG pod względem polimorfizmu genu	Nazwa leku
<i>CYP2C19</i>	<i>CYP2C19</i>	Citalopram
<i>CYP2C19</i>	<i>CYP2C19</i>	Escitalopram
<i>CYP2D6</i>	<i>CYP2D6</i>	Paroksetyna
<i>CYP2D6</i>	brak	Fluwoksamina
<i>CYP2D6</i> i <i>CYP2C19</i>	<i>CYP2C19</i>	Sertralina

Tabela 4. Rekomendacje dotyczące leków z grupy TLPD według CPIC oraz DPWG pod względem polimorfizmów genów; opracowano na podstawie [21].

Nazwa leku	Rekomendacja według CPIC pod względem polimorfizmu genu	Rekomendacja według DPWG pod względem polimorfizmu genu
Amitryptylina	CYP2D6 i CYP2C19	CYP2D6
Amoksapina	brak	brak
Klomipramina	CYP2D6 i CYP2C19	CYP2D6 i CYP2C19
Imipramina	CYP2D6 i CYP2C19	CYP2D6 i CYP2C19
Nortryptylina	CYP2D6	CYP2D6
Doksepina	CYP2D6 i CYP2C19	CYP2D6
Trimipramina	CYP2D6 i CYP2C19	brak
Protryptylina	brak	brak
Dezypramina	CYP2D6	brak

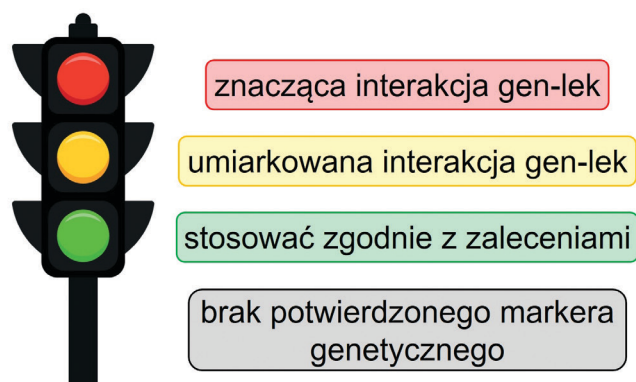
Tabela 5. Zalecenia dotyczące stosowania paroksetyny w odniesieniu do różnych metabolizerów genu CYP2D6; opracowano na podstawie [22].

Fenotyp	Uwagi kliniczne	Zalecenia terapeutyczne	Klasyfikacja zalecenia
CYP2D6 Ultraszybki metabolizer	Niższe stężenia w osoczu zmniejszają prawdopodobieństwo uzyskania korzyści klinicznych.	Wybrać alternatywny lek, który nie jest metabolizowany głównie przez CYP2D6.	Umiarkowane
CYP2D6 Normalny metabolizer	Może wystąpić związana z paroksetyną fenokonwersja normalnych metabolizerów do pośrednich lub słabych metabolizerów z powodu autoinhibicji CYP2D6, która jest zależna od dawki.	Rozpocząć leczenie od zalecanej dawki początkowej.	Silne
CYP2D6 Pośredni metabolizer	Wyższe stężenia w osoczu mogą zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych. Może wystąpić związana z paroksetyną fenokonwersja pośrednich metabolizerów do słabych metabolizerów z powodu autoinhibicji CYP2D6, która jest zależna od dawki.	Należy rozważyć niższą dawkę początkową i wolniejszy schemat miareczkowania w porównaniu z osobami o normalnym metabolizmie.	Opcjonalne
CYP2D6 Słaby metabolizer	Znacznie spowolniony metabolizm w porównaniu z osobami normalnie metabolizującymi CYP2D6. Wyższe stężenia w osoczu mogą zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych. Wpływ autoinhibicji CYP2D6 związanej z paroksetyną jest minimalny u osób słabo metabolizujących.	Należy rozważyć zmniejszenie o 50% zalecanej dawki początkowej, wolniejszy schemat miareczkowania i o 50% niższą dawkę podtrzymującą w porównaniu z osobami z prawidłowym metabolizmem.	Umiarkowane

duplikacji genów, za pomocą reakcji PCR (reakcja łańcuchowa polimerazy, ang. *polymerase chain reaction*), a następnie elektroforezy [24]. Wykorzystuje on także analizę konkretnych wariantów istotnych z punktu widzenia zaleceń klinicznych, do których genotypowania używana jest metoda taka sama jak w przypadku badania delecji i duplikacji lub poprzez reakcję wydłużania oligonukleotydów startowych specyficznych dla allelu (ang. *Allele Specific Primer Extension*, ASPE). Wyniki badań mają być wskazówką dla lekarza prowadzącego, a nie ostatecznym zaleceniem dla pacjenta, gdyż test ten nie uwzględnia wpływu czynników takich jak stosowanie innych leków, diety, alergię itp. Rekomendacje powinny być traktowane według analogii do świateł drogowych (Ryc. 6):

- stosować zgodnie z zaleceniami – zielone światło, nie ma przeciwwskazań co do stosowania leku, lecz nie ma pewności, że nie wystąpią inne, nieuwzględnione w teście interakcje,

- umiarkowana interakcja gen-lek – żółte światło, należy „zwolnić” i z większą ostrożnością stosować dany lek, rozwiązaniem może być np. stopniowe zwiększanie



Rycina 6 Kategorie podziału leków w raporcie testu GeneSight, przedstawione w formie analogii do sygnalizacji świetlnej; opracowanie własne na podstawie [25].

dawki, dokładniejsza obserwacja reakcji organizmu na daną substancję,

- znacząca interakcja gen-lek – czerwone światło – wymaga szczególnej uwagi, lecz nie powinien być kategorięcznie wykreślany (możliwe zapalenie się zielonej strzałki, na czerwonym świetle).

Badania przeprowadzane na temat wpływu genotypowania z użyciem testu GeneSight i wprowadzania zaleceń klinicznych na bazie jego wyników wykazały poprawę skuteczności leczenia pacjentów. Zmiany standardowego leczenia skutkowały większą redukcją objawów depresji i wyższym wskaźnikiem remisji depresji [26].

JASNE I CIEMNE STRONY FARMAKOGENOMIKI

Statystyki pokazują, że od 30 do 50% pacjentów z poważnymi zaburzeniami depresyjnymi (ang. *Major Depressive Disorder*, MDD) nie reaguje na pierwszą próbę leczenia przeciwdepresyjnego, a remisja występuje u zaledwie 37,5% pacjentów [27]. Przy kolejnych próbach leczenia szanse na całkowity zanik objawów maleją. Meta-analiza randomizowanych badań, w których lek był dobierany na podstawie zaleceń farmakogenomicznych, wykazała, że prawdopodobieństwo osiągnięcia remisji objawów wzrosło o 1,71 raza [27]. Inne badania również potwierdzają, że wykorzystanie informacji farmakogenomicznych do modyfikacji standardowego leczenia przynosi pozytywne rezultaty [28]. Stosowanie farmakogenomiki przyczynia się do lepszych wyników terapii i redukcji objawów [23]. Te dane podkreślają potencjał farmakogenomiki w optymalizacji leczenia depresji i innych zaburzeń psychicznych, co może prowadzić do bardziej efektywnej i spersonalizowanej opieki nad pacjentem.

Ponadto, analizy przeprowadzone na populacji europejskiej wykazały, że wprowadzenie zaleceń farmakogenomicznych wpływa na obniżenie działań niepożądanych o 30% [29]. Do realizacji tych badań wykorzystano 12-genowe panele farmakogenomiczne, gdzie poddawano pacjentów genotypowaniu pod kątem 50 wariantów linii germinalnej. Na podstawie wyników interakcji lek-gen, uczestnicy otrzymywali spersonalizowane zalecenia leczenia farmakologicznego według wytycznych DPWG. Pozytywny wynik

badania przedstawia optymistyczną perspektywę dla podniesienia skuteczności terapii psychiatrycznej, gdyż mniejsza ilość negatywnych skutków ubocznych może wiązać się z większym przestrzeganiem zaleceń stosowania leków przez pacjentów.

Jedną z korzyści stosowania farmakogenomiki jest znaczne skrócenie średniego czasu dobierania optymalnego leku dla pacjenta. W terażniejszej rzeczywistości każdy nieprawidłowy dobór leku skutkuje ponad dwumiesięcznym opóźnieniem uzyskania efektu terapeutycznego. Dzieje się tak dlatego, że do pojawienia się pierwszych pozytywnych skutków leczenia dochodzi po 2–4 tygodniach, natomiast docelowe działanie leku można jednoznacznie ocenić po 6–8 tygodniach jego przyjmowania. Lekarz może także zalecić zmianę dotychczas stosowanej dawki, jednak ponownie wymaga to 2–4 tygodni, aby móc przeprowadzić pełną ocenę skuteczności działania leku. Trzeba pamiętać o tym, że czas w przypadku osób z zaburzeniami psychicznymi jest bardzo ważny, gdyż istnieje ryzyko myśli i zachowań samobójczych u pacjentów, mogących nasilać się z czasem.

Kolejnym aspektem wprowadzenia farmakogenomiki jest perspektywa obniżenia kosztów leczenia, nie tylko dzięki szybszemu wdrożeniu skutecznej terapii, ale również przez ograniczenie hospitalizacji pacjentów z działaniami niepożądanymi. Szacuje się, że w okresie od 2009 do 2011 roku w szpitalach psychiatrycznych w Stanach Zjednoczonych rocznie miało miejsce średnio ponad 89 tysięcy wizyt związanych ze skutkami ubocznymi działania leków psychiatrycznych [30]. Z tego około 20% przypadków kończyło się hospitalizacją pacjentów [30]. Farmakogenomika może pomóc w ograniczeniu tego typu wizyt lekarskich, co w efekcie doprowadzi do znacznych oszczędności w systemie opieki zdrowotnej.

Sama złożoność zaburzeń psychicznych, ich poligeniczność, duża ilość czynników składających się na ich postać u pacjenta, stanowią duże wyzwanie w skutecznym leczeniu. Z tego powodu umożliwienie rozwiązania tak podstawowego aspektu jakim jest wybór środka leczniczego i jego dawki, może znacznie odmienić rzeczywistość postępowania psychiatrycznego.

Tabela 6. Zalety i wady farmakogenomiki; opracowano na podstawie [33].

Zalety	Wady
Przewidywanie, których leków nie należy stosować u konkretnej osoby oraz leków, które wymagają zmian dawkowania	Koszt dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia
Zmniejszenie ryzyka niekorzystnych skutków ubocznych	Zmienny, potencjalnie długi czas oczekiwania na wyniki testów farmakogenomicznych
Poprawa rezultatów leczenia	Wymagana specjalistyczna wiedza do interpretacji i zastosowania wyników testów farmakogenomicznych
Skrócony czas odpowiedzi na leczenie i skrócony czas trwania leczenia dzięki optymalizacji dawkowania	Potrzeba dodatkowych testów w miarę identyfikowania i udostępniania informacji o kolejnych allelach, na podstawie których można podjąć działania
Poprawa jakości życia	Potencjalny wpływ na koszty prywatnego ubezpieczenia zdrowotnego, gdyby firmy ubezpieczeniowe miały finansować testy farmakogenomiczne w ramach swojej oferty ubezpieczeniowej
Zmniejszenie liczby i czasu trwania hospitalizacji	Niewykrywanie rzadkich alleli

Jedną z największych przeszkód w powszechnym wdrażaniu testów farmakogenomicznych jako standardu leczenia psychiatrycznego jest brak jednolitych zaleceń. Wydawaniem rekomendacji zajmują się między innymi takie organizacje jak FDA, Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA), DPWG oraz CPIC. Analiza porównawcza wykazała, że zgodność zaleceń między tymi organizacjami, odnoszących się do wykorzystania informacji o wariantach genetycznych występujących u konkretnego pacjenta do doboru oraz dawkowania odpowiednich leków, wynosi zaledwie 18% [31].

Aktualnie brakuje również konkretnych zaleceń dla osób stosujących więcej niż jeden lek, co w codziennych warunkach klinicznych jest częstym zjawiskiem. Z tego powodu potrzebne są duże, międzynarodowe badania, analizujące opłacalność i wykonalność przeprowadzania testów farmakogenomicznych w aktualnych warunkach, aby możliwe było ich wprowadzenie do rutynowej praktyki [32].

Jasne i ciemne strony farmakogenomiki podsumowano w tabeli 6.

Tabela 7. Testy farmakogenomiczne zaaprobowane przez FDA [34].

Nazwa leku	Biomarker	Czego dotyczą zalecenia
Amfetamina	CYP2D6	Farmakologia kliniczna
Amitryptylina	CYP2D6	Środki ostrożności
Amoksapina	CYP2D6	Środki ostrożności
Arypirazol	CYP2D6	Dawkowanie i sposób podawania; Stosowanie w określonych populacjach; Farmakologia kliniczna
Atomoksetyna	CYP2D6	Dawkowanie i sposób podawania; Ostrzeżenia i środki ostrożności; Działania niepożądane; Interakcje leków; Stosowanie w określonych populacjach; Farmakologia kliniczna
Breksipirazol	CYP2D6	Dawkowanie i sposób podawania; Stosowanie w określonych populacjach; Farmakologia kliniczna
Bupropion	CYP2D6	Farmakologia kliniczna
Citalopram	CYP2C19	Dawkowanie i sposób podawania; Ostrzeżenia; Farmakologia kliniczna
Citalopram	CYP2D6	Farmakologia kliniczna
Deswenlafaksyna	CYP2D6	Farmakologia kliniczna
Dezypramina	CYP2D6	Środki ostrożności
Doksepina	CYP2C19	Farmakologia kliniczna
Doksepina	CYP2D6	Farmakologia kliniczna
Duloksetyna	CYP2D6	Interakcje leków
Escitalopram	CYP2C19	Reakcje niepożądane
Escitalopram	CYP2D6	Interakcje leków
Fluoksetyna	CYP2D6	Ostrzeżenia i środki ostrożności; Interakcje leków; Farmakologia kliniczna
Fluwoksamina	CYP2D6	Interakcje leków
Iloperydol	CYP2D6	Dawkowanie i sposób podawania; Ostrzeżenia i środki ostrożności; Interakcje leków; Farmakologia kliniczna
Imipramina	CYP2D6	Środki ostrożności
Kariprazyna	CYP2D6	Farmakologia kliniczna
Klompiramina	CYP2D6	Środki ostrożności
Klozapina	CYP2D6	Dawkowanie i sposób podawania; Stosowanie w określonych populacjach; Farmakologia kliniczna
Lauroksyl aripirazolu	CYP2D6	Dawkowanie i sposób podawania; Stosowanie w określonych populacjach; Farmakologia kliniczna
Modafinil	CYP2D6	Farmakologia kliniczna
Nefazodon	CYP2D6	Środki ostrożności
Nortryptylina	CYP2D6	Środki ostrożności
Paliperydon	CYP2D6	Farmakologia kliniczna
Paroksetyna	CYP2D6	Interakcje Leków; Farmakologia Kliniczna
Perfenazyna	CYP2D6	Środki ostrożności; Farmakologia kliniczna
Pimozyd	CYP2D6	Dawkowanie i sposób podawania; Środki ostrożności
Pitolisant	CYP2D6	Dawkowanie i sposób podawania; Stosowanie w określonych populacjach; Farmakologia kliniczna
Protryptylina	CYP2D6	Środki ostrożności
Risperydol	CYP2D6	Farmakologia kliniczna
Tiorydazyna	CYP2D6	Przeciwwskazania; Ostrzeżenia; Środki ostrożności
Trimipramina	CYP2D6	Środki ostrożności
Wenlafaksyna	CYP2D6	Interakcje leków; Stosowanie w określonych populacjach; Farmakologia kliniczna
Wiloksazyna	CYP2D6	Farmakologia kliniczna
Wiloksazyna	SLCO1B1	Farmakologia kliniczna
Wortiooksetyna	CYP2D6	Dawkowanie i sposób podawania; Farmakologia kliniczna

TERAŹNIEJSZOŚĆ FARMAKOGENOMIKI

FDA zaaprobowała już 593 testy farmakogenomiczne do zastosowania w praktyce lekarskiej (według stanu na wrzesień 2024 [34]). Prym wiodą tutaj testy farmakogenomiczne w onkologii, których zaaprobowano już 272 (46% ogółu testów). Natomiast tylko 40 z zaaprobowanych testów (6,7%) dotyczy psychiatrii (Tab. 7). Ich stosowanie w praktyce psychiatrycznej jest nadal niewielkie, a zalecenia kliniczne są rzadko wdrażane [32]. W Unii Europejskiej utworzono konsorcjum badawcze PSY-PGx, które koncentruje się na ujednolicaniu zaleceń klinicznych w psychiatrii na skalę ogólnosiową [23]. Celem konsorcjum jest zwiększenie praktyczności rekomendacji oraz integracja danych farmakogenomicznych z rutynową działalnością psychiatryczną. Projekt ten, finansowany przez Unię Europejską, rozpoczyna zakrojone na szeroką skalę badania kliniczne realizowane w sześciu krajach europejskich i w Stanach Zjednoczonych [35]. Jedną z jego zalet jest brak komercjalizacji, co zwiększa dostępność i obiektywność wyników.

W Polsce można zaobserwować coraz bardziej znaczące postępy we wprowadzaniu medycyny personalizowanej do praktyki klinicznej. Zajmuje się tym między innymi Polska Koalicja Medycyny Personalizowanej, utworzona w 2015 roku [36]. Jednakże, podobnie jak w wielu innych krajach, wysiłki te skupiają się przede wszystkim na onkologii. Niewiele uwagi poświęca się psychiatrii. Na przykład, już od 1 stycznia 2017 roku Narodowy Fundusz Zdrowia refunduje koszty testów farmakogenomicznych w onkologii. Na pewno sytuację pacjentów psychiatrycznych bardzo by poprawiło refundowanie analogicznych testów w psychiatrii.

PODSUMOWANIE

Medycyna personalizowana nie jest już medycyną przyszłości, gdyż staje się medycyną teraźniejszości. Jej dynamiczny rozwój i implementację można obserwować przede wszystkim w onkologii, gdyż to w tę dziedzinę inwestycje są największe. Psychiatria nadal pozostaje specjalizacją, w której potencjał farmakogenomiki jest niedoceniany. Natomiast wzrastająca liczba artykułów naukowych i rozszerzające się bazy danych istotnych dla tworzenia zaleceń psychiatrycznych, pozwalają na optymistyczne prognozy jej rozwoju na najbliższe lata. Coraz większa świadomość społeczeństwa na temat zaburzeń psychicznych sprzyja zrozumieniu potrzeby poszukiwania skuteczniejszych metod ich terapii. Farmakogenomika ma potencjał zrewolucjonizować psychiatrię, oferując bardziej spersonalizowane i skuteczne terapie, co może znacząco poprawić jakość życia pacjentów cierpiących na zaburzenia psychiczne.

PIŚMIENNICTWO

1. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders> [data cytowania: 25.06.2024]
2. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/356119/9789240049338-eng.pdf?sequence=1> [data cytowania: 25.06.2024]
3. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators (2022) Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry* 9: 137-150

4. Semahegn A, Torpey K, Manu A, Assefa N, Tesfaye G, Ankomah A (2020) Psychotropic medication non-adherence and its associated factors among patients with major psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 9: 17
5. Sadee W, Wang D, Hartmann K, Toland AE (2023) Pharmacogenomics: Driving Personalized Medicine. *Pharmacol Rev* 75: 789-814
6. Piechaczek M, Smolik M, Rojek S, Bystrowska B (2021) Metabolism testing methods as exemplified by selected new psychoactive substances (NPSs). *Probl Forensic Sci* 126-127: 121-135
7. Rendic S, Guengerich FP (2015) Survey of human oxidoreductases and cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of xenobiotic and natural chemicals. *Chem Res Toxicol* 28: 38-42
8. Pratt VM, Cavallari LH, Del Tredici AL, Gaedigk A, Hachad H, Ji Y, Kalman LV, Ly RC, Moyer AM, Scott SA, van Schaik RHN, Whirl-Carrillo M, Weck KE (2021) Recommendations for Clinical CYP2D6 Genotyping Allele Selection: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, College of American Pathologists, Dutch Pharmacogenetics Working Group of the Royal Dutch Pharmacists Association, and the European Society for Pharmacogenomics and Personalized Therapy. *J Mol Diagn* 23: 1047-1064
9. Petrović J, Pešić V, Lauschke VM (2020) Frequencies of clinically important CYP2C19 and CYP2D6 alleles are graded across Europe. *Eur J Hum Genet* 28: 88-94
10. Zhao M, Ma J, Li M, Zhang Y, Jiang B, Zhao X, Huai C, Shen L, Zhang N, He L, Qin S (2021) Cytochrome P450 Enzymes and Drug Metabolism in Humans. *Int J Mol Sci* 22: 12808
11. Socha J, Kuczyńska J, Mierzejewski P (2023) Importance of genotyping and phenotyping of CYP450 isoenzymes in the treatment of psychiatric disorders. *Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology/Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 39: 143-168
12. Jukic M, Milosavljević F, Molden E, Ingelman-Sundberg M (2022) Pharmacogenomics in treatment of depression and psychosis: an update. *Trends Pharmacol Sci* 43: 1055-1069
13. Baldacci A, Saguin E, Balcerac A, Mouchabac S, Ferreri F, Gaillard R, Colas MD, Delacour H, Bourla A (2023) Pharmacogenetic Guidelines for Psychotropic Drugs: Optimizing Prescriptions in Clinical Practice. *Pharmaceutics* 15: 2540
14. <https://www.pharmgkb.org/> [data cytowania: 14.05.2024]
15. Pratt VM, Del Tredici AL, Hachad H, Ji Y, Kalman LV, Scott SA, Weck KE (2018) Recommendations for Clinical CYP2C19 Genotyping Allele Selection: A Report of the Association for Molecular Pathology. *J Mol Diagn* 20: 269-276
16. <https://www.pharmgkb.org/gene/PA128> [data cytowania: 14.05.2024]
17. Biswas M (2021) Global distribution of CYP2C19 risk phenotypes affecting safety and effectiveness of medications. *Pharmacogenomics J* 21: 190-199
18. Stevens CW, Brenner GM (2009) Farmakologia. Wydawnictwa Uniwersytetu Warszawskiego, Warszawa
19. <https://www.brainfacts.org/diseases-and-disorders/mental-health/2019/rethinking-serotonins-role-in-depression-030819> [data cytowania: 25.06.2024]
20. Edinoff AN, Akuly HA, Hanna TA, Ochoa CO, Patti SJ, Ghaffar YA, Kaye AD, Viswanath O, Urits I, Boyer AG, Cornett EM, Kaye AM (2021) Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Adverse Effects: A Narrative Review. *Neurol Int* 13: 387-401
21. <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotations> [data cytowania: 20.05.2024]
22. <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotation/PA166127636> [data cytowania: 19.06.2024]
23. Kleine Schaars K, van Westrhenen R (2023) Pharmacogenomics and the Management of Mood Disorders – A Review. *J Pers Med* 13: 1183
24. <https://genesight.com/> [data cytowania: 8.06.2024]
25. <https://genesight.com/genetic-insights/understanding-the-genesight-test-algorithm/> [data cytowania: 8.06.2024]
26. van Westrhenen R, van Schaik RHN, van Gelder T, Birkenhager TK, Bakker PR, Houwink EJJ, Bet PM, Hoogendijk WJG, van Weelden-Hul

- shof MJM (2021) Policy and Practice Review: A First Guideline on the Use of Pharmacogenetics in Clinical Psychiatric Practice. *Front Pharmacol* 12: 640032
27. Bousman CA, Arandjelovic K, Mancuso SG, Eyre HA, Dunlop BW (2019) Pharmacogenetic tests and depressive symptom remission: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacogenomics* 201: 37-47
 28. Barlati S, Minelli A, Nibbio G, Bertoni L, Necchini N, Paolini S, Muscarella A, Ubertino UB, Calzavara-Pinton I, Vita A, Gennarelli M (2023) The role of pharmacogenetics in the treatment of major depressive disorder: a critical review. *Front Psychiatry* 14: 1307473
 29. Swen JJ, van der Wouden CH, Manson LE, Abdullah-Koolmees H, Blagec K, Blagus T, Böhringer S, Cambon-Thomsen A, Cecchin E, Cheung KC, Deneer VH, Dupui M, Ingelman-Sundberg M, Jonsson S, Joefield-Roka C, Just KS, Karlsson MO, Konta L, Koopmann R, Kriek M, Lehr T, Mitropoulou C, Rial-Sebbag E, Rollinson V, Roncato R, Samwald M, Schaeffeler E, Skokou M, Schwab M, Steinberger D, Stingl JC, Tremmel R, Turner RM, van Rhenen MH, Dávila Fajardo CL, Dolžan V, Patrinos GP, Pirmohamed M, Sunder-Plassmann G, Toffoli G, Guchelaar HJ; Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium (2023) A 12-gene pharmacogenetic panel to prevent adverse drug reactions: an open-label, multicentre, controlled, cluster-randomised cross-over implementation study. *Lancet* 401: 347-356
 30. Hampton LM, Daubresse M, Chang HY, Alexander GC, Budnitz DS (2014) Emergency department visits by adults for psychiatric medication adverse events. *JAMA Psychiatry* 71: 1006-1014
 31. Shekhani R, Steinacher L, Swen JJ, Ingelman-Sundberg M (2020) Evaluation of Current Regulation and Guidelines of Pharmacogenomic Drug Labels: Opportunities for Improvements. *Clin Pharmacol Ther* 107: 1240-1255
 32. van Westrhenen R, Aitchison KJ, Ingelman-Sundberg M, Jukić MM (2020) Pharmacogenomics of Antidepressant and Antipsychotic Treatment: How Far Have We Got and Where Are We Going? *Front Psychiatry* 11: 94
 33. [https://cumming.ucalgary.ca/sites/default/files/teams/127/CPT%20Pearl%20Pharmacogenomics%20Pros%20and%20Cons%20\(4\)%20July%202020.pdf](https://cumming.ucalgary.ca/sites/default/files/teams/127/CPT%20Pearl%20Pharmacogenomics%20Pros%20and%20Cons%20(4)%20July%202020.pdf) [data cytowania: 17.09.2024]
 34. <https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling> [data cytowania: 18.09.2024]
 35. <https://cordis.europa.eu/project/id/945151> [data cytowania: 21.06.2024]
 36. <https://www.medycynapersonalizowana.com/> [data cytowania: 7.07.2024]

Pharmacogenomics in the treatment of mental disorders

Wioletta Kania, Tomasz Wilanowski✉

Faculty of Biology, University of Warsaw

✉corresponding author: t.wilanowski@uw.edu.pl

Key words: pharmacogenomics, medicines, mental disorders, optimized therapy

ABSTRACT

Pharmacogenomics lies at the intersection of pharmacology and genomics. It analyzes the impact of genetic variants on patient's response to a specific drug. Pharmacogenomic tests involve the analysis of variants of genes responsible for drug metabolism, to determine the rate of drug metabolism and apply this information to clinical practice. Pharmacogenomics assists in selecting the appropriate drug and adjusting its dose to minimize side effects while maximizing the effectiveness of a drug, which accelerates the introduction of effective therapy. The prospects for its application in psychiatry are promising, although the creation of uniform recommendations is difficult due to the complexity of mental disorders and the influence of other factors, such as interactions between medications. Therefore, recommendations created by different institutions differ significantly. The aim of this article is to discuss the current possibilities of using pharmacogenomics in psychiatry and the difficulties of introducing it as a standard of psychiatric treatment.

