Φαρμακογονιδιωματική και κλινική πράξη

Γεώργιος Π. Πατρινός

***Αναπληρωτής Καθηγητής Φαρμακογονιδιωματικής*, Τμήμα Φαρμακευτικής**

Πανεπιστημίου Πατρών

***Τακτικό μέλος και Εθνικός εκπρόσωπος*, CHMP Pharmacogenomics**

Working Group, European Medicines Agency, London, UK

Email: gpatrinos@upatras.gr

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

CHMP Pharmacogenomics Working Party (PgWP)

Disclaimer

Δηλωθείσα σύγκρουση συμφερόντων: Καμία

Οι απόψεις του ομιλητή δεν αποτελούν
και απόψεις της Ευρωπαϊκής Υπηρεσίας Φαρμάκων

Φαρμακογονιδιωματική

Η γενετική αιτιολογία της διαφορικής ανταπόκρισης ενός ατόμου/ασθενούς σε μια συγκεκριμένη θεραπευτική αγωγή, με απώτερο σκοπό την επίτευξη εξατομικευμένης θεραπείας.

Ιστορική αναδρομή

Ιπποκράτης (4ος αιώνας π.Χ.):

«Είναι σημαντικότερο να γνωρίζει κανείς τί είδους άνθρωπος πάσχει από μια ασθένεια παρά από τί είδους ασθένεια πάσχει κάποιος άνθρωπος»

F. Vogel (1959): Εισαγωγή του όρου «φαρμακογενετική».

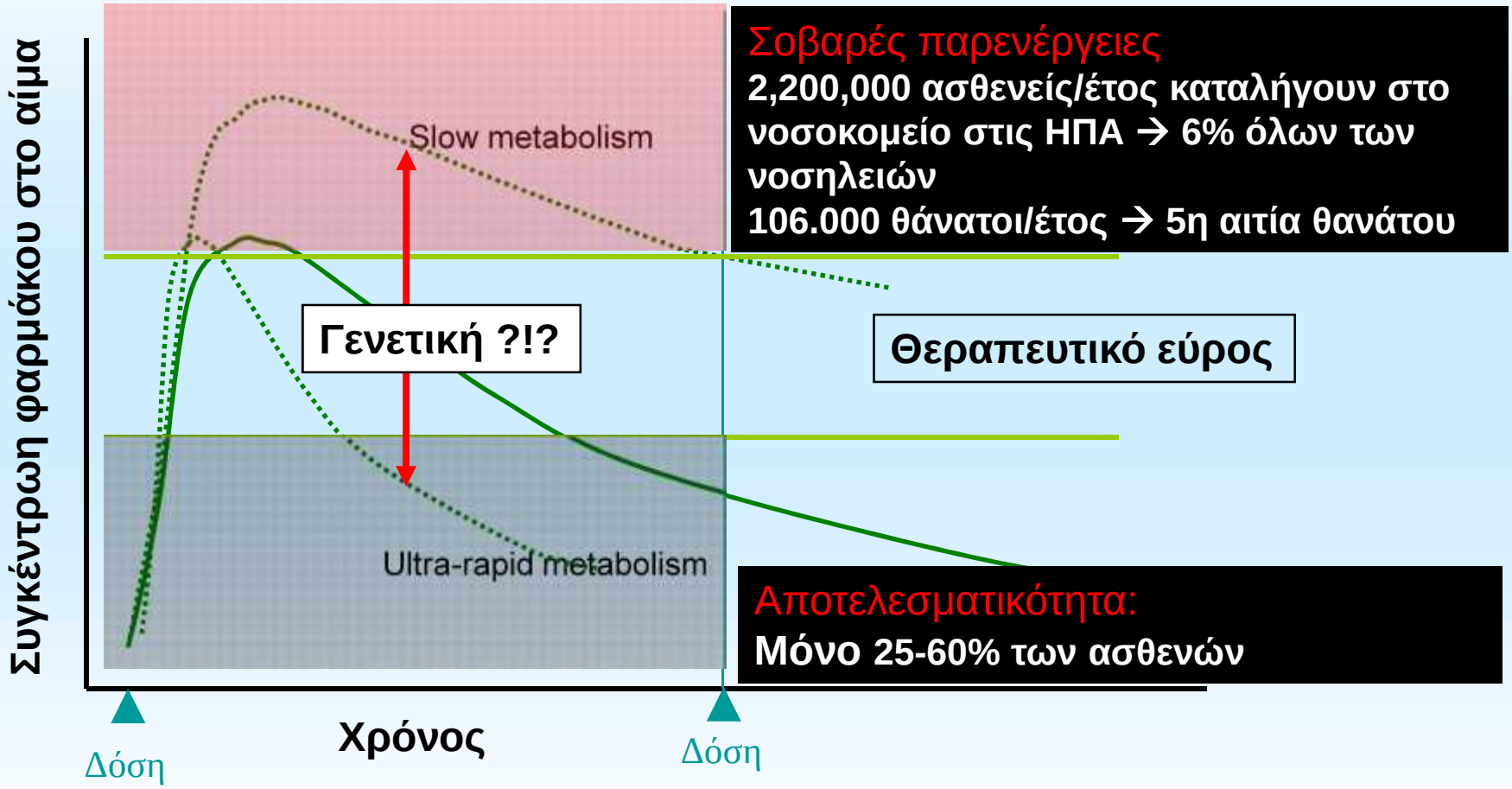
Η σημασία της Φαρμακογονιδιωματικής

Πάνω από 50% του γενικού πληθυσμού και των ασθενών έχει αλλαγές στο γενετικό του υλικό που επηρεάζουν την ανταπόκριση στα συχνότερα συνταγογραφούμενα φάρμακα.

… για καρκίνο, νευροψυχιατρικά νοσήματα, καρδιολογικά νοσήματα, HIV, ….

UNIVERSITY OF PATRAS

Φαρμακογονιδιωματική και κλινική πράξη

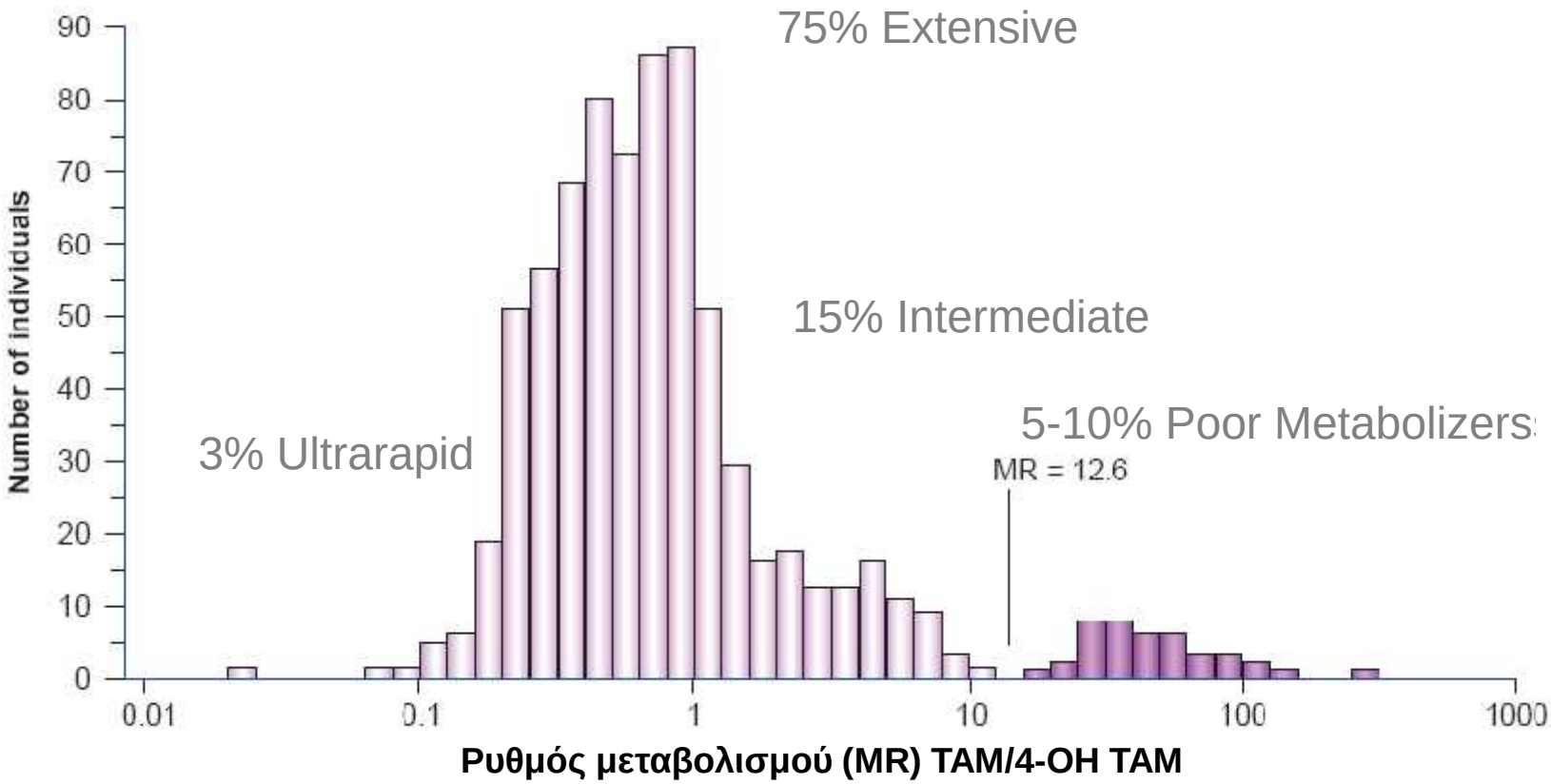


Φαρμακογονιδιωματική και Κλινική Πράξη

Αποτελεσματικότητα στο tamoxifen

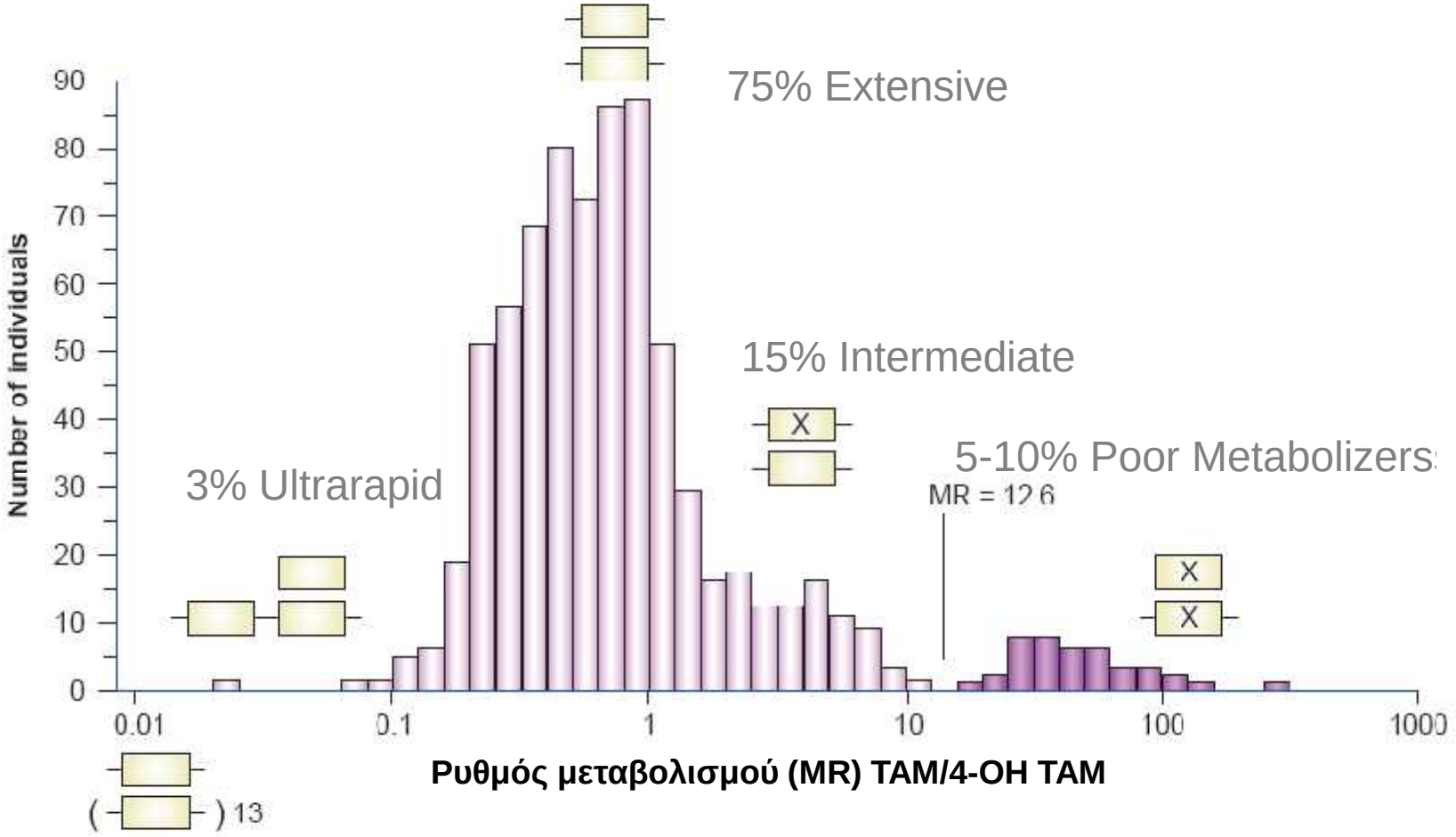
- Περίπου 500,000 ασθενείς λαμβάνουν tamoxifen
- CYP2D6 επηρεάζει τον μεταβολισμό του tamoxifen στον ενεργό μεταβολίτη του, endoxifen, το οποίο είναι 30-100 φορές ενεργότερο.
- Τα άτομα που φέρουν γενετική αλλαγή στο CYP2D6 και μεταβολίζουν ανεπαρκώς το φάρμακο αποτελούν το 7 – 10% του γενικού πληθυσμού.
- Το CYP2D6 ενέχεται στον μεταβολισμό περισσότερων από 200 συχνότερα συνταγογραφούμενων φαρμάκων.
- Σήμερα, έχει αναφερθεί 35% βαθμός αποτυχίας στη θεραπεία ο οποίος θα μπορούσε να μειωθεί στο 10% σε συνδυασμό με ανάλυση DNA, σύμφωνα με το Εθνικό Ίδρυμα Έρευνας για τον Καρκίνο στις ΗΠΑ.

CYP2D6 και μεταβολισμός tamoxifen



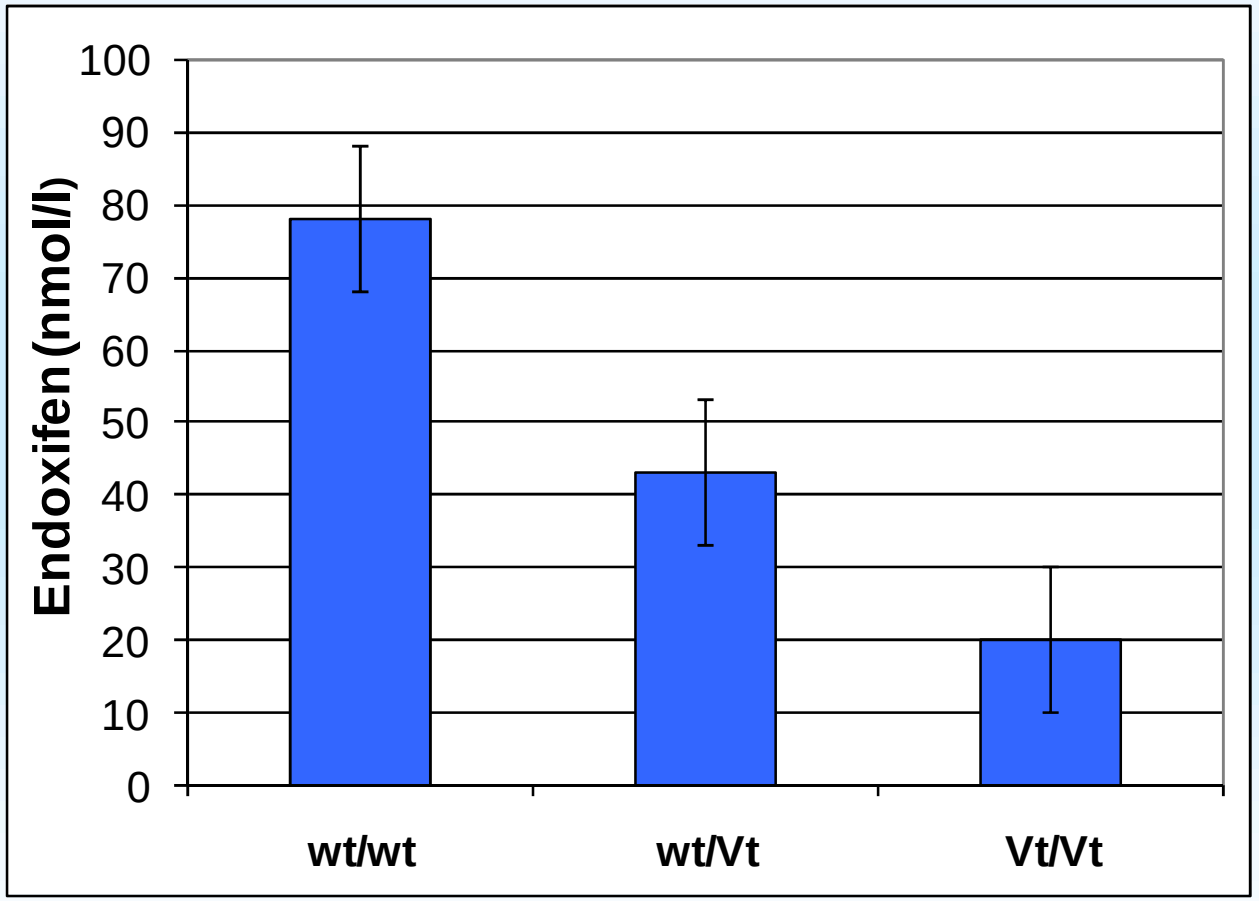
Bertilsson L, Br J Clin Pharm, 2002

CYP2D6 και μεταβολισμός tamoxifen



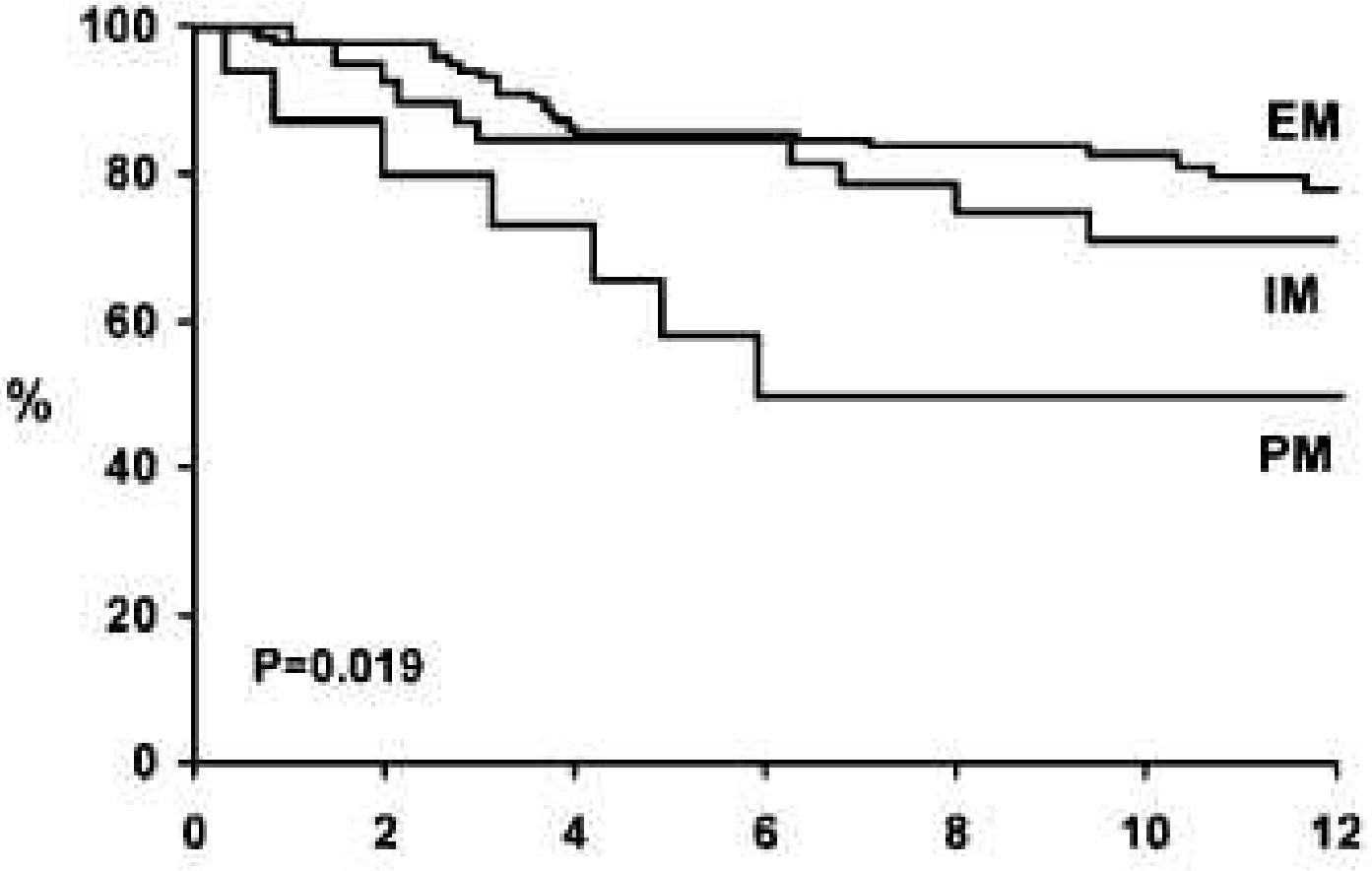
Bertilsson L, Br J Clin Pharm, 2002

Γονότυπος *CYP2D6* και επίπεδα endoxifen (ενεργός μεταβολίτης)



(Vt=*4; από Jin et al, 2005)

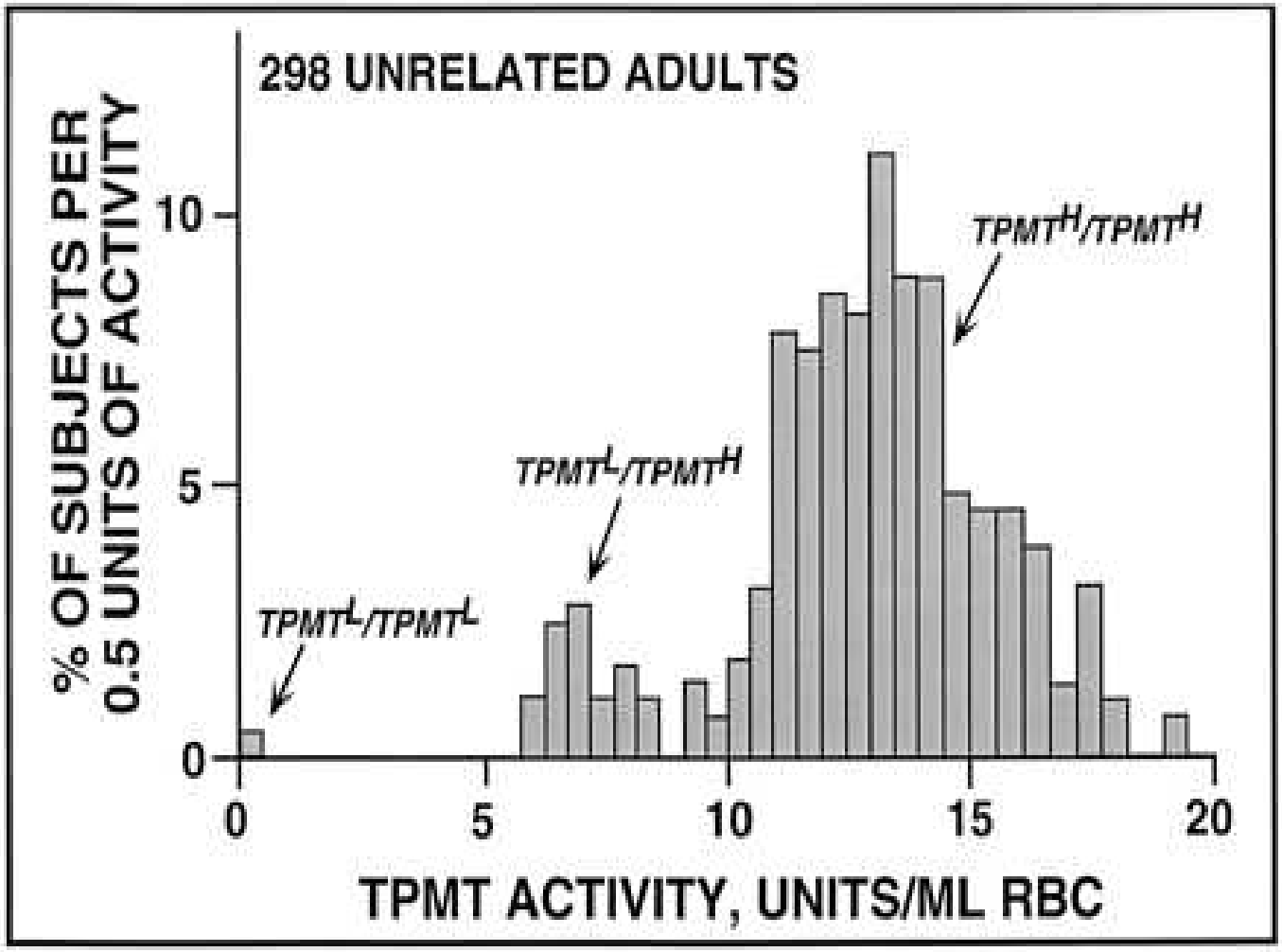
Αντοπόκριση σε μετεγχειρητική θεραπεία με tamoxifen και γονότυπος *CYP2D6*



(N=225)

Goetz, M. P. et al. BCRT 2007

Thiopurine S-methyltransferase (TPMT)

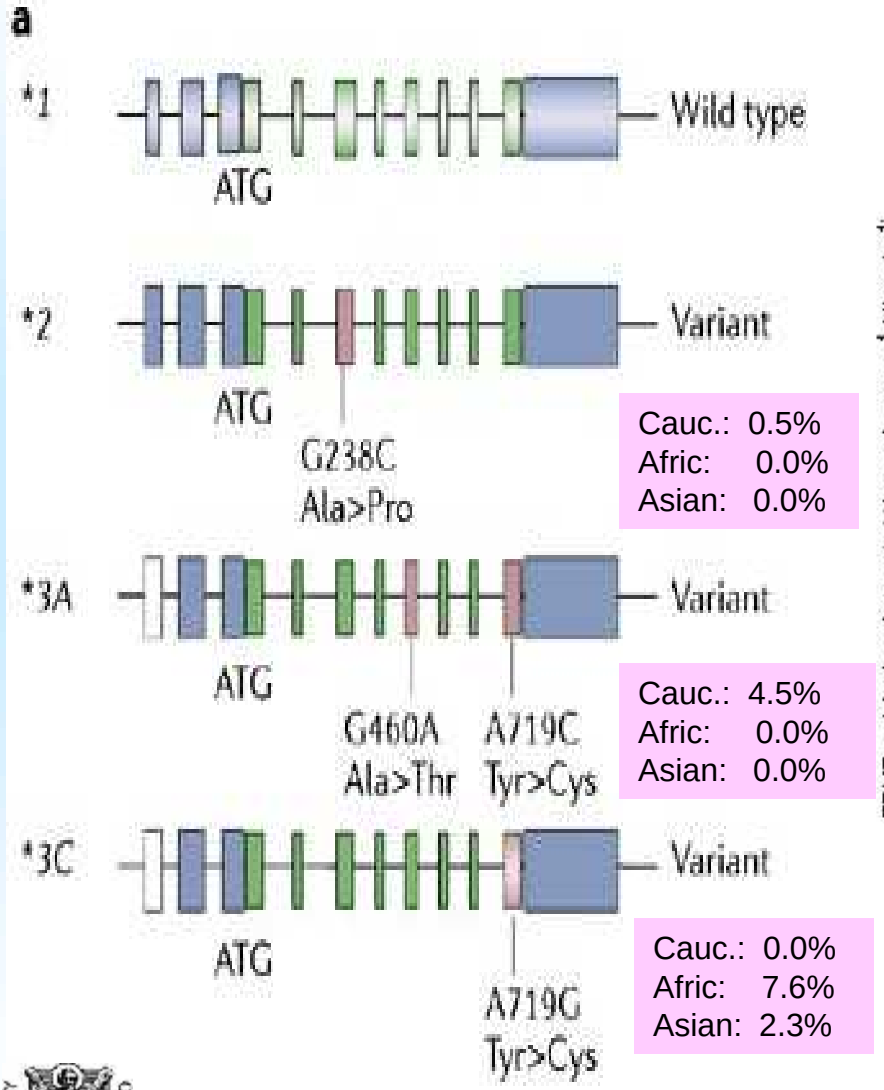


XO, xanthine oxidase; TPMT, thiopurine S-methyl transferase; HPRT, hypoxanthine phosphoribosyl transferase; IMP, inosine monophosphate; GMP, guanine monophosphate.

(Από: Weinshilboum, Drug Metab Dispos 2001;29:601-5)

Το γονίδιο *TPMT*

Η ανάλυση DNA προβλέπει >95% του φαινοτύπου

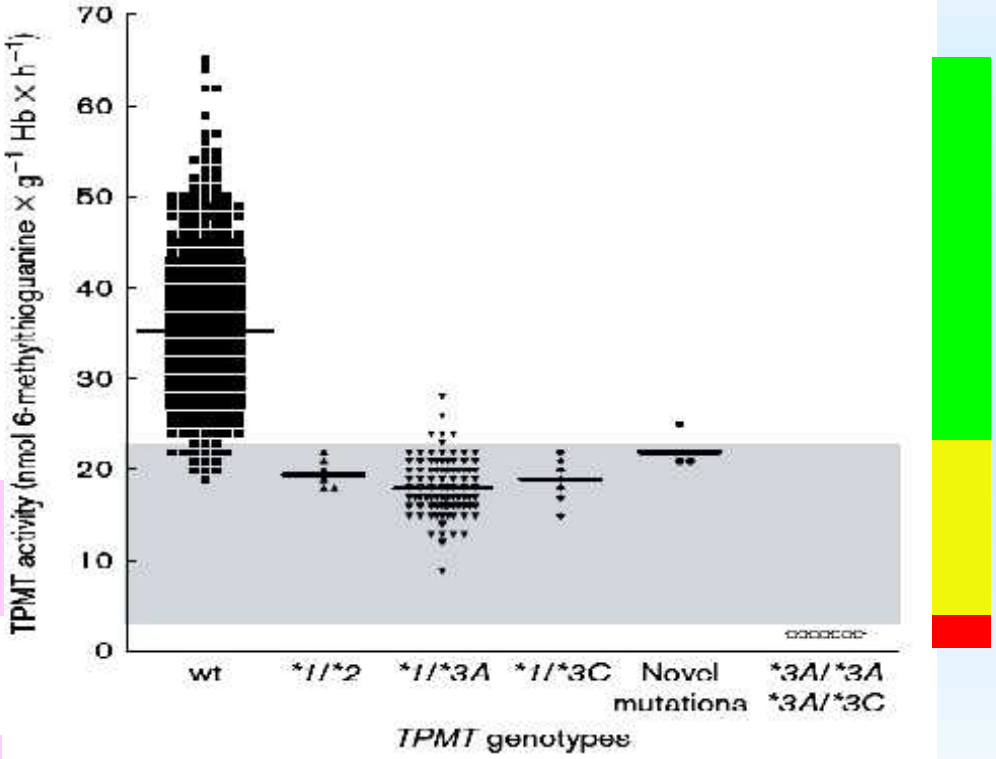


Cauc.: 0.5%
Afric: 0.0%
Asian: 0.0%

Cauc.: 4.5%
Afric: 0.0%
Asian: 0.0%

Cauc.: 0.0%
Afric: 7.6%
Asian: 2.3%

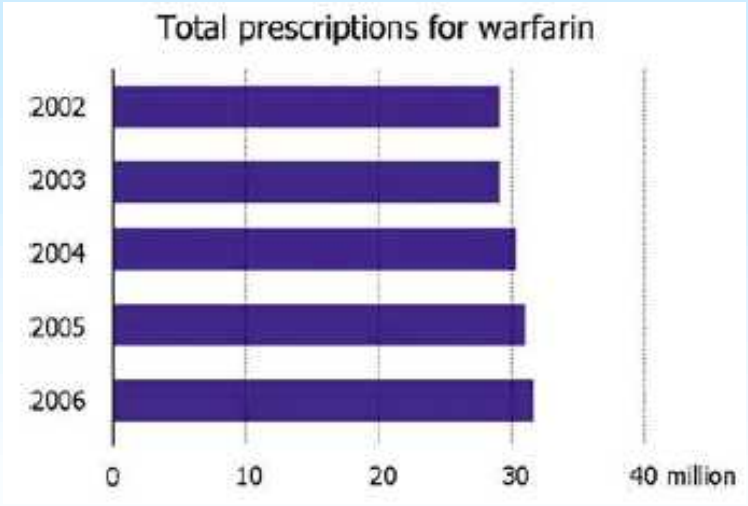
(Schaeffeler et al 2004 Pharmacogenetics)



Meyling H. Cheok and William E. Evans
Nature Reviews Cancer 6, 117-129 (February 2006)

Warfarin

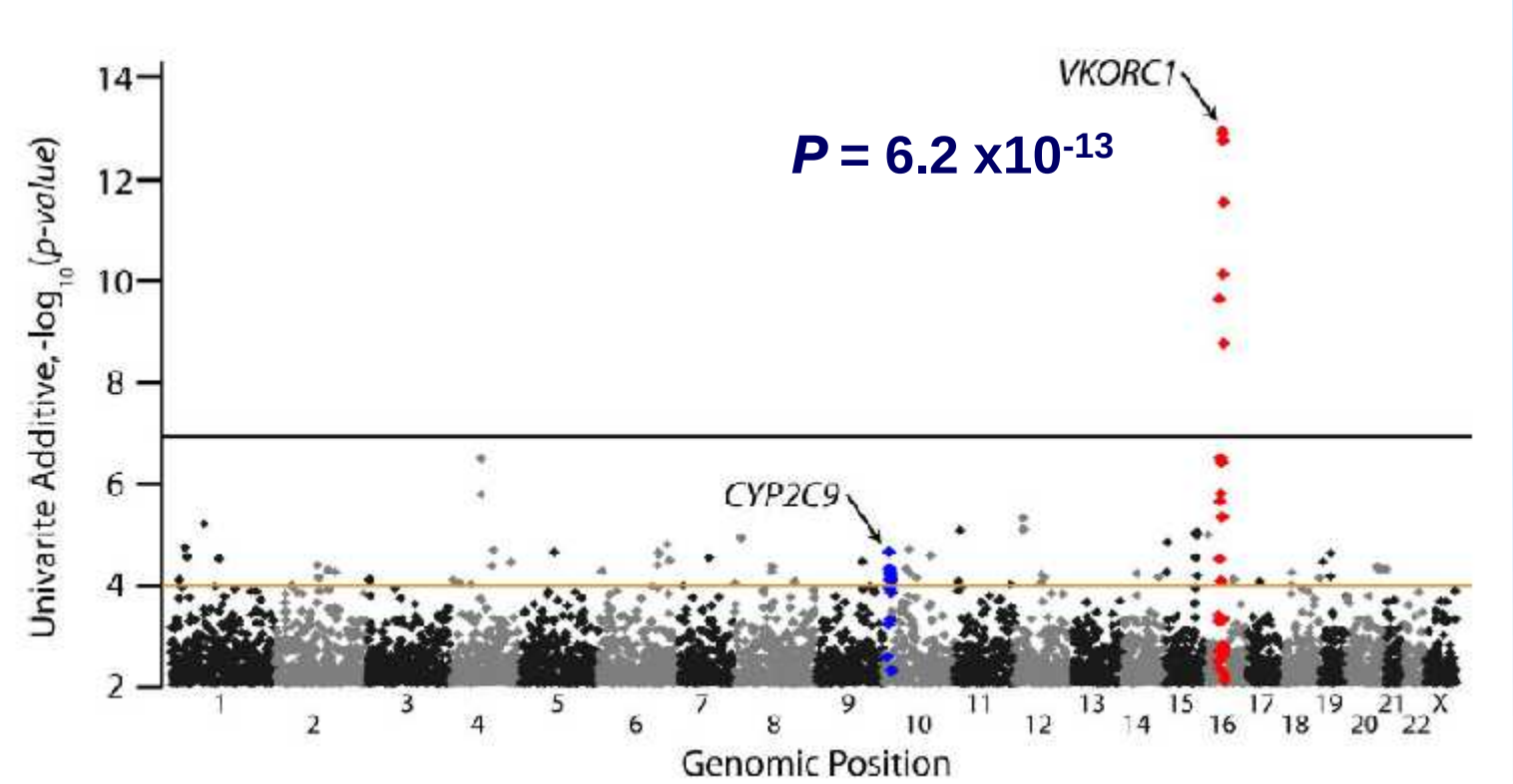
- > 50 χρόνια κλινική εμπειρία ως ένα από τα αποτελεσματικότερα αντιπηκτικά.
- Η warfarin χρησιμοποιείται για τη θεραπεία θρομβοεμβολισμού σε περιπτώσεις θρομβόσεων, πνευμονικής εμβολής, οξείας καρδιοπάθειας, κολπικής μαρμαρυγής, κλπ.
- Η χρήση της αυξάνει συνεχώς με πάνω από 30 εκατομμύρια συνταγες ανά έτος.
- Αγορα 0.5 διεκατομμύριων US$ παγκοσμίως.



A genome-wide scan for common genetic variants with a large influence on warfarin maintenance dose

Gregory M. Cooper,[1] Julie A. Johnson,[2,3] Taimour Y. Langaee,[2] Hua Feng,[2] Ian B. Stanaway,[1] Ute I. Schwarz,[4] Marylyn D. Ritchie,[5] C. Michael Stein,[6] Dan M. Roden,[6] Joshua D. Smith,[1] David L. Veenstra,[7] Allan E. Rettie,[8] and Mark J. Rieder[1]

[1]Department of Genome Sciences, University of Washington, Seattle; [2]Department of Pharmacy Practice and Center for Pharmacogenomics and [3]Department of Medicine (Cardiovascular Medicine), University of Florida, Gainesville; [4]Division of Clinical Pharmacology, Department of Medicine, Schulich School of Medicine and Dentistry, University of Western Ontario, London, ON; Departments of [5]Molecular Physiology and Biophysics and [6]Pharmacology and Medicine, Vanderbilt University, Nashville, TN; and Departments of [7]Pharmacy and [8]Medicinal Chemistry, University of Washington, Seattle



Blood 2008

FDA: Δόσεις warfarin ως προς τον αντίστοιχο γονότυπο στις οδηγίες του φαρμάκου στις ΗΠΑ

FDA U.S. Food and Drug Administration U.S. Department of Health and Human Services

FDA Home Page | Search FDA Site | FDA A-Z Index | Contact FDA

FDA News

Range of Expected Therapeutic Warfarin Doses Based on CYP2C9 and VKORC1 Genotype

VKORC1	CYP2C9					
	*1/*1 ("normal")	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
GG ("normal")	5-7 mg	5-7 mg	3-4 mg	3-4 mg	3-4 mg	0.5-2 mg
AG	5-7 mg	3-4 mg	3-4 mg	3-4 mg	0.5-2 mg	0.5-2 mg
AA	3-4 mg	3-4 mg	0.5-2 mg	0.5-2 mg	0.5-2 mg	0.5-2 mg

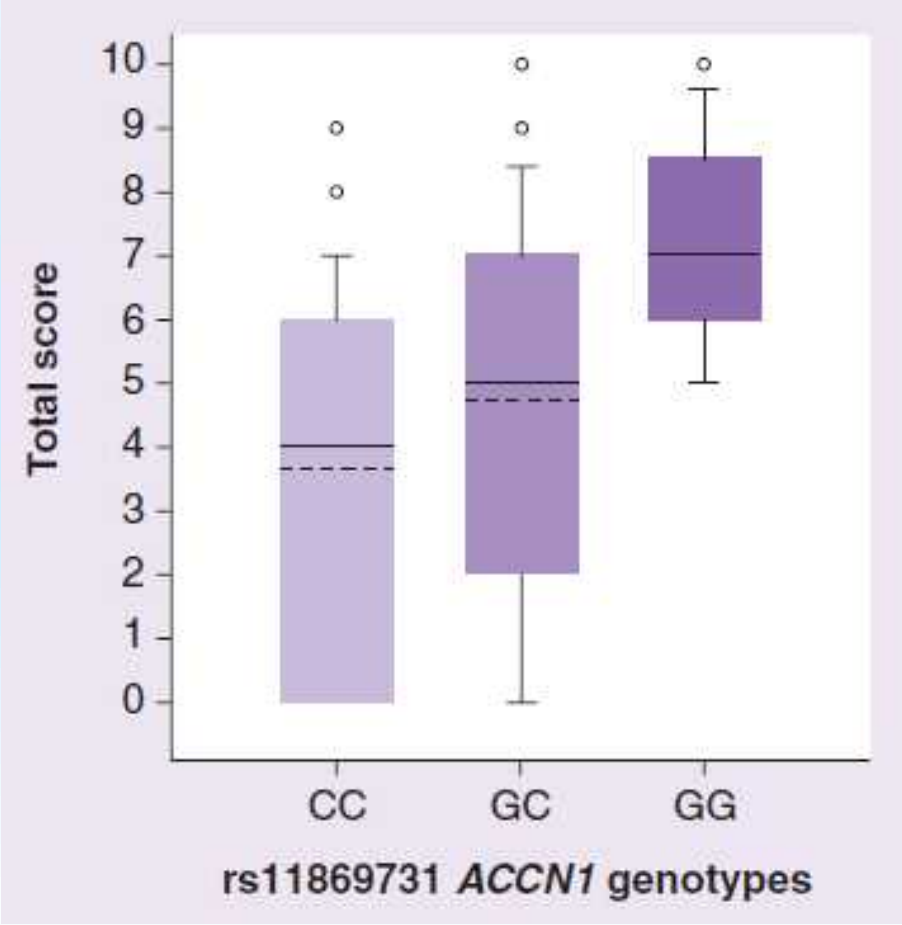
Adapted from U.S. Food and Drug Administration. Coumadin drug label. Approved January 22, 2010.[7]

One-third of patients receiving warfarin metabolize it quite differently than expected. Research has shown that some of the unexpected response to warfarin depends on a patient's variants of the genes CYP2C9 and VKORC1.

Φαρμακογονιδιωματική και έρευνα:

Εφαρμογές σε νέα φάρμακα και νέες ασθένειες

Η ανταπόκριση στη θεραπεία με λίθιο μανιοκαταθλιπτικών ασθενών σχετίζεται με το γονίδιο *ACCN1*: Πιθανές προεκτάσεις σε περιπτώσεις αυτοκτονικού ιδεασμού



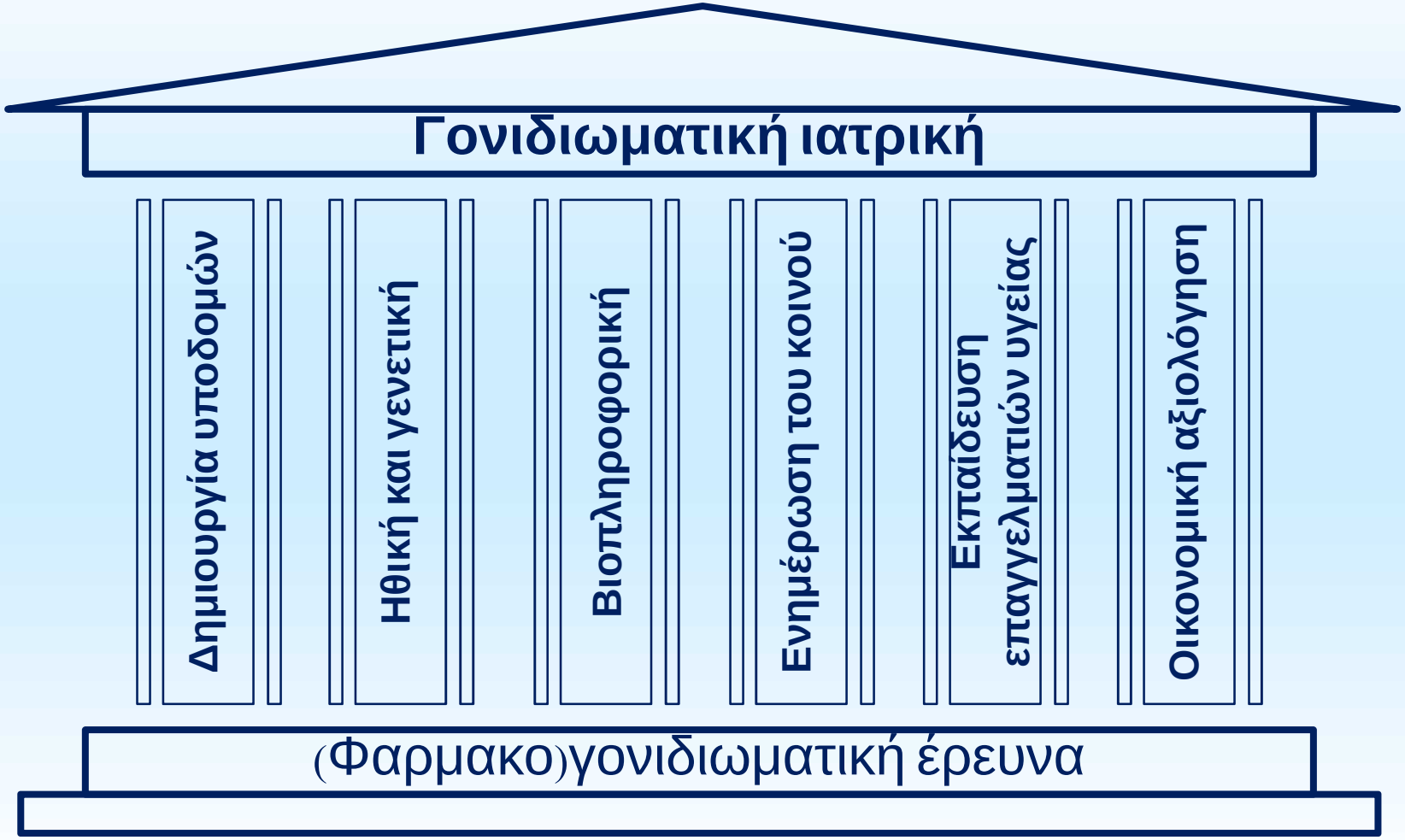
Squassina et al., *Pharmacogenomics*, 2011; 12(11):1559-1569.

Ενσωμάτωση της

Γονιδιωματικής

στην κλινική πράξη

Ένας αρχαιοελληνικός ναός ως παράδειγμα εφαρμογής της γονιδιωματικής έρευνας στην κλινική πράξη



Γεφύρωση του κενού μεταξύ έρευνας και κλινικής πράξης

«Μετάφραση» της Φαρμακογονιδιωματικής

«Μετάφραση» της Φαρμακογονιδιωματικής

Patient_i

	Genotype profile
Variation_1	C/C
Variation_2	C/T
Variation_3	-
…	
Variation_n	G/G

Translation algorithm

Allele Matching

Patient_i Phenotype table

	Drug_1	Drug_2	Drug_3	…	Drug_n
Gene_1	IM	IM	-		IM
Gene_2	PM	-	-		EM
Gene_3	PM	PM	PM		PM
…					
Gene_n	-	IM	EM		-

Retrieve DB information

Patient_i Recommendation table

(Clinical Annotations / Dosing Guidelines)

	Drug_1	Drug_2	Drug_3	…	Drug_n
Gene_1		-	-		
Gene_2	-	-	-		-
Gene_3					-
…					
Gene_n	-	-			-

Lakiotaki et al., *PLoS One, 2016*

«Μετάφραση» της Φαρμακογονιδιωματικής

FULL Translation | Actionable Adapted | Gene Summary | Genotypes

Show 10 entries Search:

Sample	Gene	Diplotype	Phenotype	Recommendations
HG00096	CYP1A1	*1/*1		show more..
HG00096	CYP1A2	*1M/*1M		show more..
HG00096	CYP1B1	*1/*4		show more..
HG00096	CYP2A13	*1/*1		show more..
HG00096	CYP2A6	*1A/*1A		show more..
HG00096	CYP2C8	*1A/*4		show more..
HG00096	CYP2C9	*1/*1		show more..
HG00096	CYP2E1	*1/*1		show more..
HG00096	CYP2R1	*1/*1		show more..
HG00096	CYP2S1	*1A/*1A		show more..

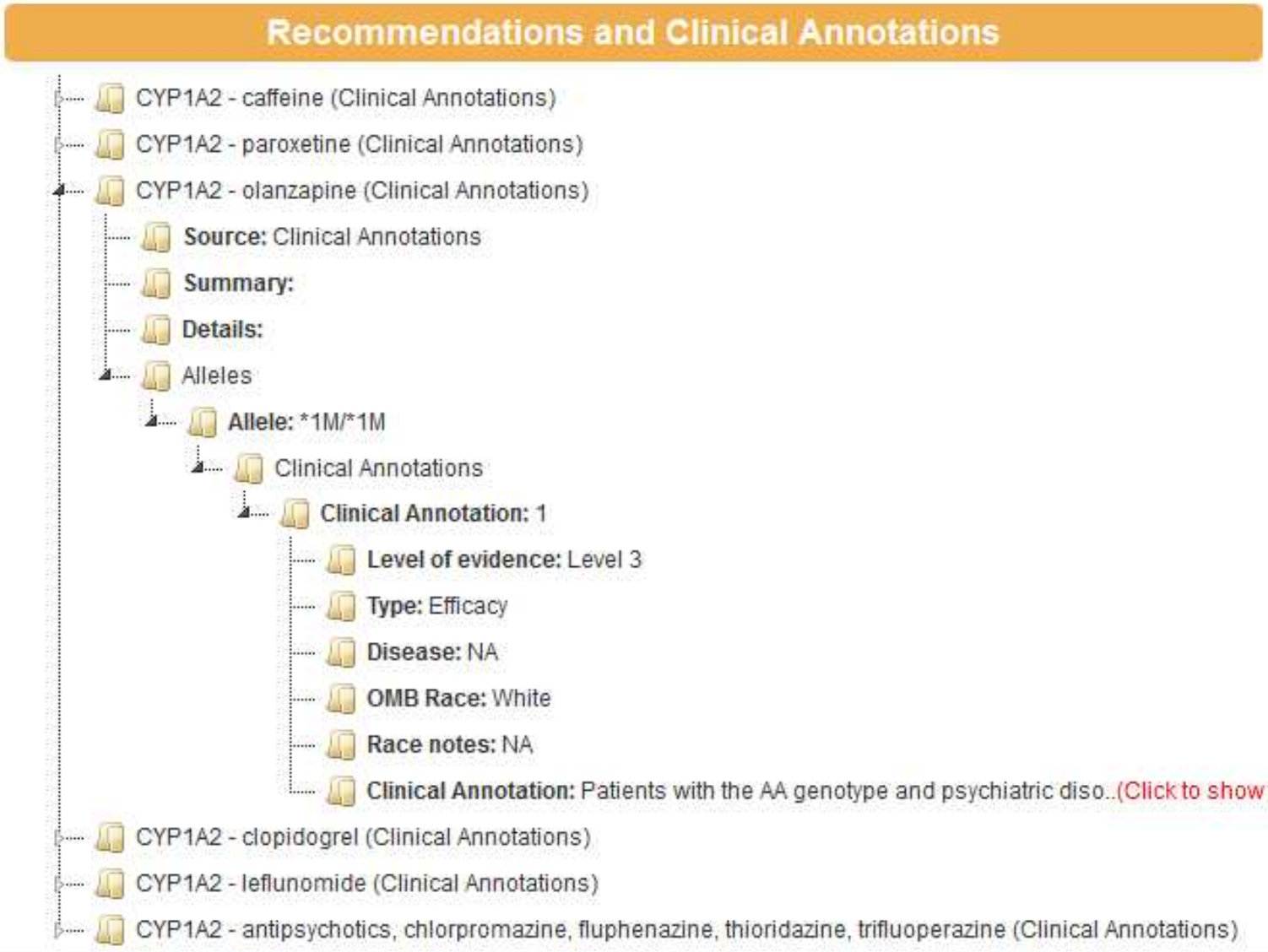
Sample | Gene | Diplotype

Showing 11 to 20 of 600 entries

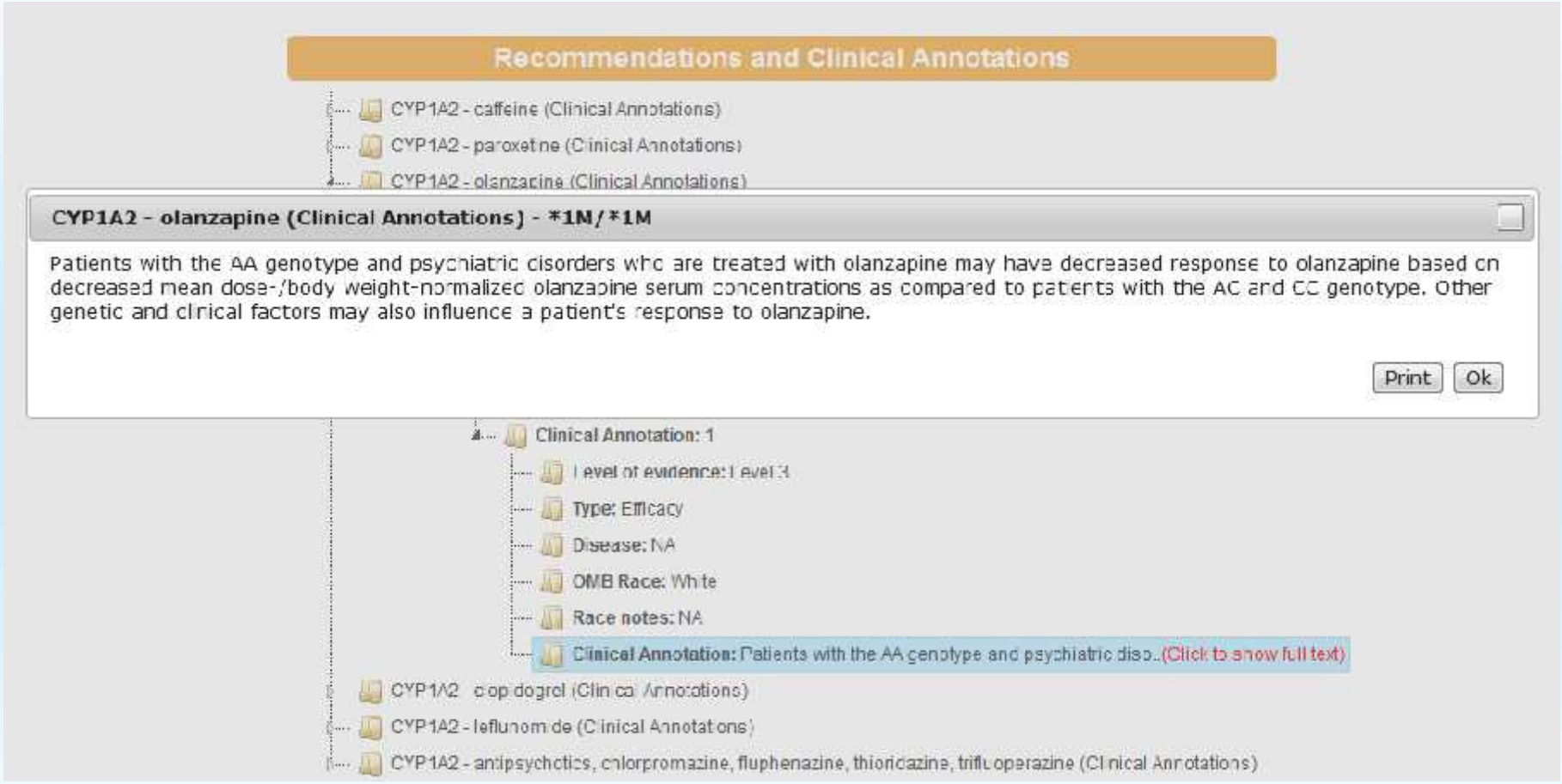
Previous 1 2 3 4 5 … 60 Next

Lakiotaki et al., *PLoS One, 2016*

«Μετάφραση» της Φαρμακογονιδιωματικής



«Μετάφραση» της Φαρμακογονιδιωματικής



Lakiotaki et al., *PLoS One, 2016*

Patrinos et al. Human Genomics 2013, 7:17
http://www.humgenomics.com/content/7/1/17

Highly accessed

Human Genomics

OPINION ARTICLE Open Access

Genetic tests obtainable through pharmacies: the good, the bad, and the ugly

George P Patrinos[1*], Darrol J Baker[2], Fahd Al-Mulla[3], Vasilis Vasiliou[4] and David N Cooper[5]

<u>Ο καλός</u>: Γενετικά τέστ για μονογονιδιακά νοσήματα και φαρμακογονιδιωματικές δοκιμασίες,

<u>Ο κακός</u>: «Προγνωστικά γονιδιωματικά τεστ» για πολύ-παραγοντικά για τα οποία δεν υπάρχει ακόμη επαρκής επιστημονική βάση (διατροφογονιδιωματική),

<u>Ο άσχημος</u>: Γενετικά τέστ τα οποία έχουν ισχυρή επιστημονικά βάση αλλά είναι νομικά και ηθικά κολάσιμα, π.χ. γενετικό τεστ «απιστίας».

Patrinos et al., ***Hum. Genomics*** **7: 17, 2013**

59€ για το εξειδικευμένο DNA test που θα σας αποκαλύψει ποιες τροφές σας αδυνατίζουν και ποιες σας παχαίνουν, καθώς και την προδιάθεση του οργανισμού σας σε συγκεκριμένες ασθένειες, αποκλειστικά στο Διαιτολογικό Κέντρο στο Κολωνάκι, αξίας 300€ - έκπτωση 80%

59€ Μη διαθέσιμο

Αξία	Έκπτωση	Κέρδος
300€	80%	241€

Η προσφορά έληξε:

23:59

17/01/2012

ΔΙΑΤΡΟΦΟΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΙΚΗ

OMICS A Journal of Integrative Biology
Volume 19, Number 9, 2015

DOI: 10.1089/omi.2015.0109

Original Articles

Meta-Analysis of Genes in Commercially Available Nutrigenomic Tests Denotes Lack of Association with Dietary Intake and Nutrient-Related Pathologies

Cristiana Pavlidis,[1] Zoi Lanara,[1,2] Angeliki Balasopoulou,[1] Jean-Christophe Nebel,[3] Theodora Katsila,[1] and George P. Patrinos[1]

ΔΙΑΤΡΟΦΟΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΙΚΗ

eat right.

FROM THE ACADEMY

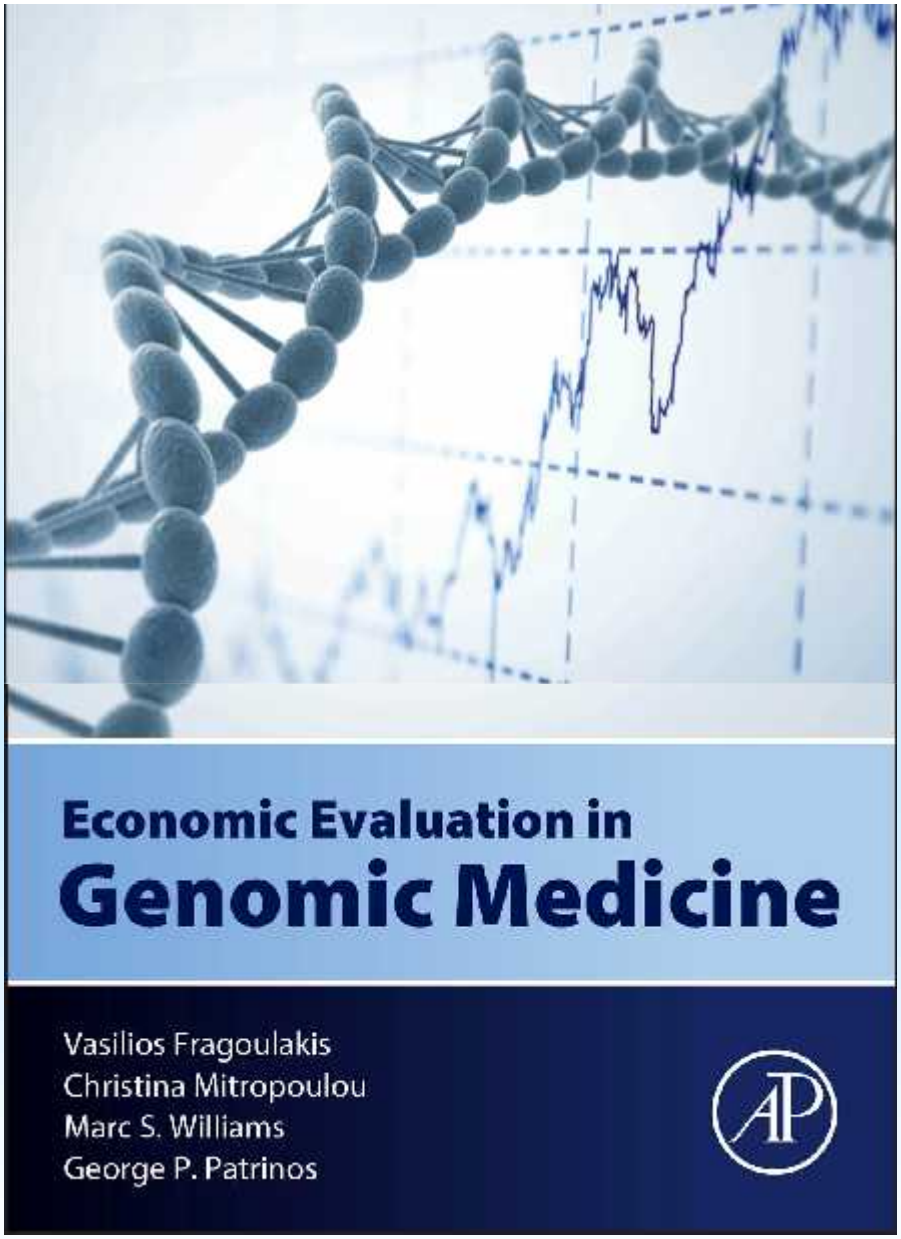
Position Paper

Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Nutritional Genomics

POSITION STATEMENT

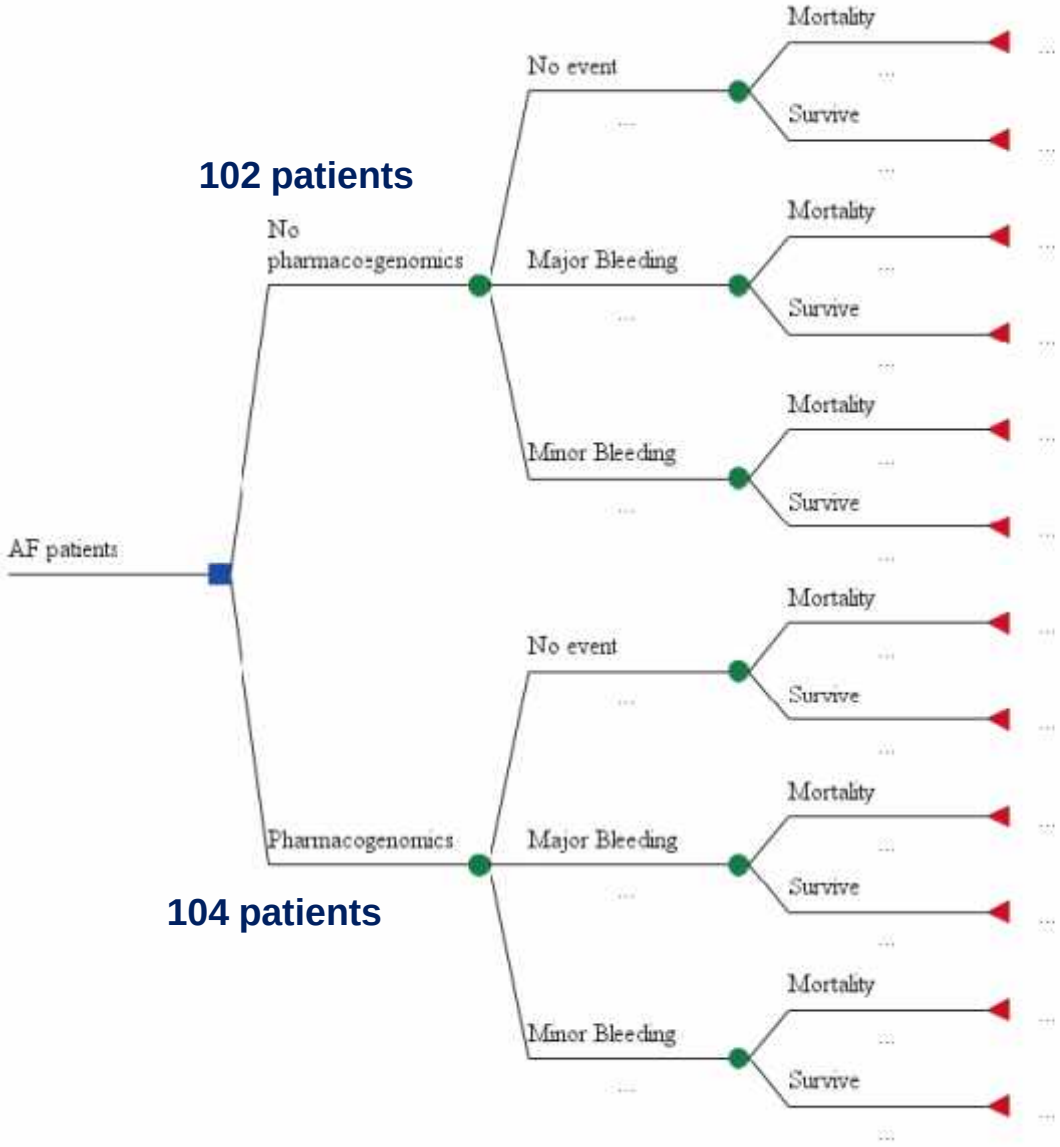
It is the position of the Academy of Nutrition and Dietetics that nutritional genomics provides insight into how diet and genotype interactions affect phenotype. The practical application of nutritional genomics for complex chronic disease is an emerging science and the use of nutrigenetic testing to provide dietary advice is not ready for routine dietetics practice. Registered dietitian nutritionists need basic competency in genetics as a foundation for understanding nutritional genomics; proficiency requires advanced knowledge and skills.

UNIVERSITY OF PATRAS



Γονιδιωματική Ιατρική και Οικονομική Αξιολόγηση

Φαρμακογονιδιωματική και οικονομική αξιολόγηση



Mitropoulou et al., *Pharmacogenomics* 2015, 16(2):137-148.

Φαρμακογονιδιωματική και οικονομική αξιολόγηση

PGx Group	Tc days	Tmd days	No Major Complications
B-Mean	5.65	10.35	97.07%
B-SD	0.12	0.16	1.39%
N-PGx Group			
B-Mean	7.11	13.87	89.12%
B-SD	0.16	0.23	2.53%

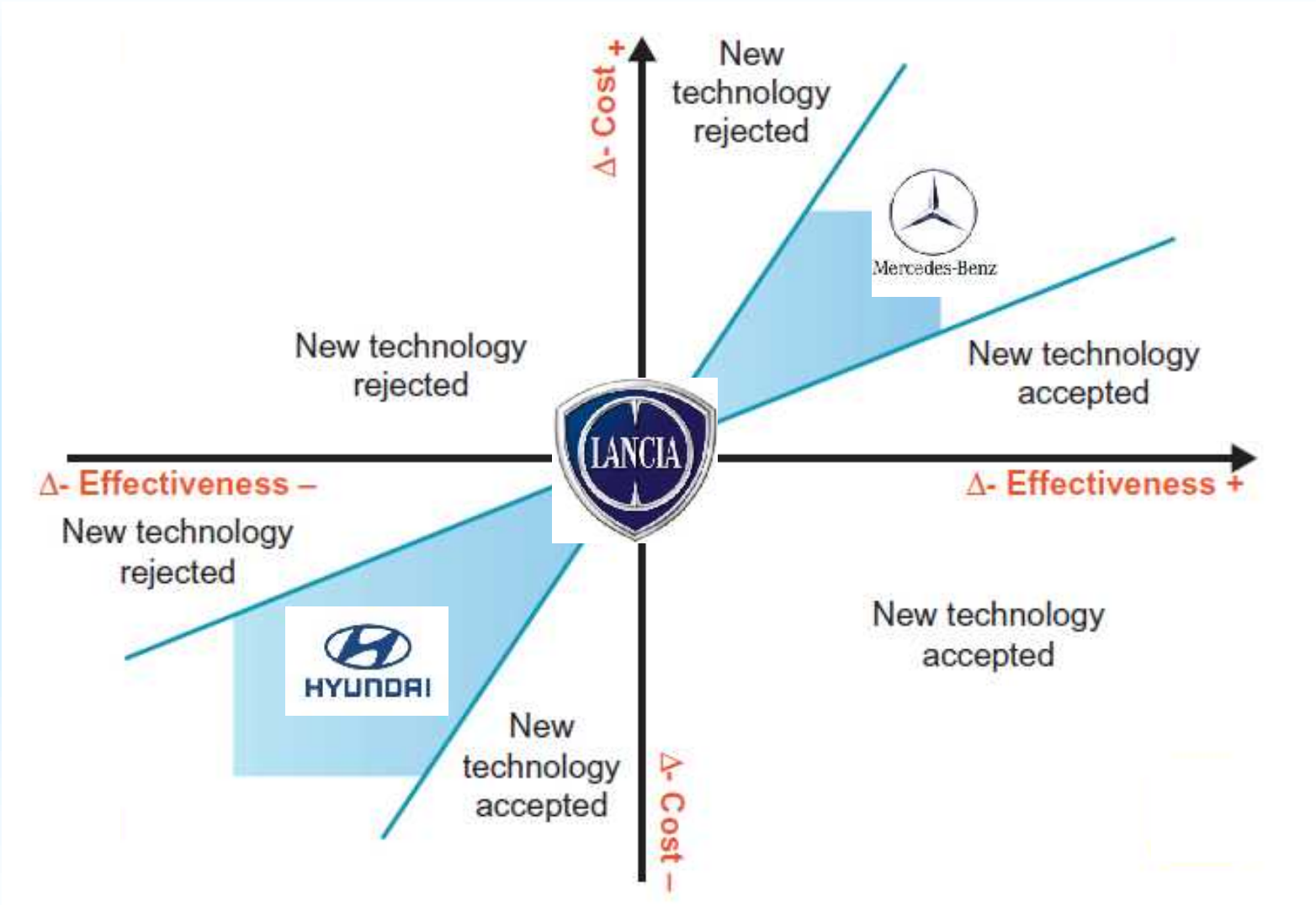
Mitropoulou et al., *Pharmacogenomics* 2015, 16(2):137-148.

Φαρμακογονιδιωματική και οικονομική αξιολόγηση

	Cost of Bleeding	Cost of INR	Cost of warfarin	Cost of Test	Total Cost
PGx Group					
B-Mean	28.07 €	17.95 €	1.40 €	140.25	187.68 €
B-SD	15.72 €	0.14 €	0.04 €	-	15.74 €
N-PGx Group					
B-Mean	147,39 €	23,16 €	1,53 €	-	172,07 €
B-SD	39,04 €	0,19 €	0,02 €	-	39,03 €
Cost Differences (N-PGx vs PGx)					
B-Mean	119,32 €	5,20 €	0,12 €	-140.25	-15,60 €
B-SD	40,43 €	0,25 €	0,05 €	-	40,43 €

Mitropoulou et al., *Pharmacogenomics* 2015, 16(2):137-148.

Φαρμακογονιδιωματική και οικονομική αξιολόγηση



Fragoulakis, Mitropoulou, Williams, Patrinos, 2015

Σας ευχαριστώ

Πανεπιστήμιο Πατρών
Τμήμα Φαρμακευτικής
Εργαστήριο Μοριακής Βιολογίας
και Ανοσολογίας

RD Connect

eMoDia

GEN2PHEN

ithanet
Electronic Infrastructure
For Thalassaemia Research Network

The GoldenHelix FOUNDATION

Complete genomics