

Personalisierte Medizin mit Hilfe der Pharmacogenetik

Priv. Doz. Dr. Annette Kaiser
Medizinisches Forschungszentrum
Institut für Pharmakogenetik
Hufelandstrasse 55
45147 Essen
Telefon: 0201-723-3468
email: annette.kaiser@uk-essen.de



Personalisierte Medizin mit Hilfe der Pharmacogenetik

- Einführung: Pharmakogenetik, genetische Grundlagen
- Personalisierte Medizin
- Historisches
- Methoden der Pharmakogenetik
- Anwendung der Pharmakogenetik in der personalisierten Medizin

Aufgaben der Pharmakogenetik

- Untersucht den Einfluss der unterschiedlichen genetischen Ausstattung von Patienten auf die Wirkung von Arzneimitteln
- Vorhersagen über die fallspezifische Wirkung eines Arzneimittels
- angepaßte, individuelle Dosierung
- Vermeidung von Überdosierungen

Genetische Varianten:

Ein menschliches Genom besteht aus 6.5 Milliarden DNA Bausteinen.

- Mutationen treten jede 1000. Base im menschlichen Genom auf.
- ca. 6,5 Millionen Bausteine sind variabel.
- Mutationen können: unschädlich, vorteilhaft oder ganz normal sein

Welche Mutationen kommen vor?

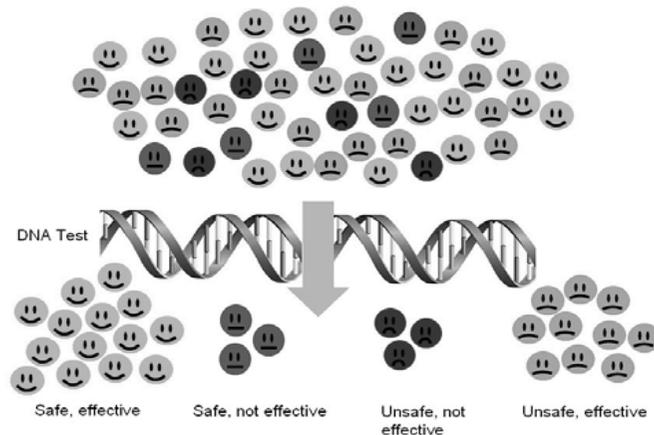
- Genommutationen: Chromosomenanzahlmutationen- Aneuploidien
- Chromosomenmutationen: Amplifikationen, Deletionen (Mikroaneuploidien)
- Genmutationen, zum Beispiel Punktmutationen Single nucleotide polymorphism (SNP)

Einstufung von Mutationen

- Unschädliche Mutationen: 1.1% des Genoms besteht aus informativen Bereichen, Mutationen in den nicht- informativen Bereichen sind neutral
- Selten sind Mutationen von Vorteil: Sichelzellenanämie und Glucose-6-Phosphatdehydrogenase schützen vor Malaria
- Pathologische Mutationen:
Störungen in der Chromosomenanzahl: Trisomie 21

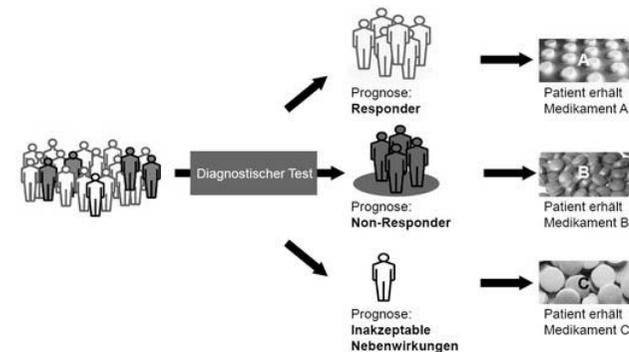
Deletion im Chromosom: Prader-Wili-Syndrom (Mangel an Gonadotropin-releasing-Hormon), ausgeprägte Muskelhypotonie
- Punktmutationen: Mukoviszidose, Hämophilien

Your DNA Affects Your Response to Drugs



Die personalisierte Medizin

Ziel: Maßgeschneiderte Therapie eines Patienten





Wertvolle Medikamente werden an Patienten verabreicht, die für diese u.U. nicht empfänglich sind.

Therapeutika	Wirksamkeit
Antidepressiva	62%
Asthma	60%
Diabetes	57%
Arthritis	50%
Alzheimer	30%
Krebs	25%

 = Medikament wirkt nicht

Die Wirksamkeit von Panitumumab wird durch die Mutation von KRAS beeinflusst

Medikamenten-Wirksamkeit korreliert mit dem KRAS-Mutationsstatus

Klinikstudie zeigt, dass Patienten mit einem Wildtyp KRAS-Gen in der DNA von kolorektalen Zellen signifikant von einer Behandlung mit Panitumumab ("Vectibix") profitieren. Patienten, deren Tumor mutierte Varianten des KRAS-Gens enthält, zeigten hingegen keine Reaktion auf das Medikament.



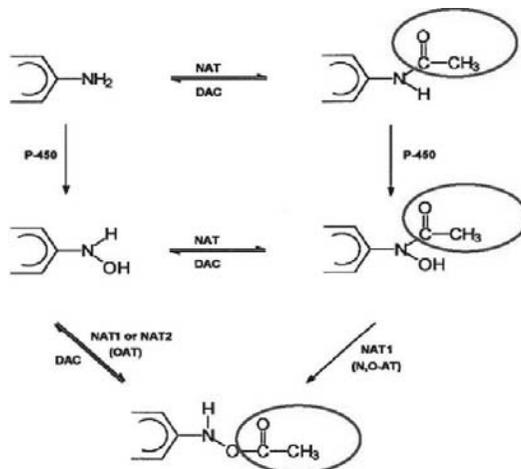
"Die Routineuntersuchung des KRAS Mutationsstatus in kolorektalen Tumoren könnte dem Gesundheitssystem mehr als \$600 Mio allein bei den Medikamentenkosten sparen."

Test verfügbar

Wild-Type KRAS is Required for Panitumumab Efficacy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. R.O. Arnsht, M. Wolf, M. Peeters, et al., Journal of Clinical Oncology, Vol 26, (10), 2008, pp. 1626-1634

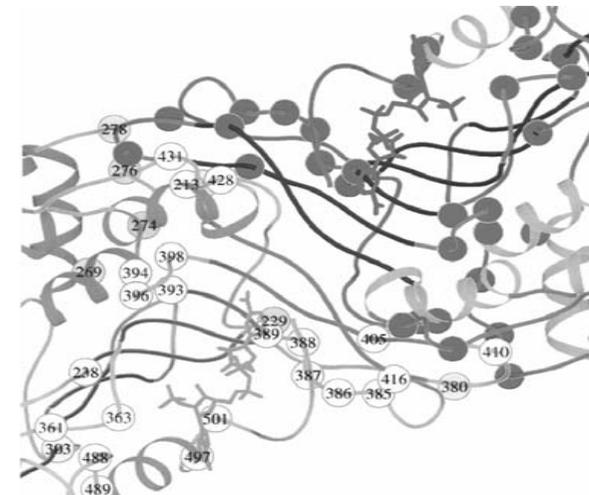
Entwicklungen in der Diagnostik als Baustein der Personalisierten Medizin, Ethikrat, Berlin, 22. März 2012 4

Das Antituberkulostatikum Isoniazid kann langsam oder schnell N-acetyliert werden



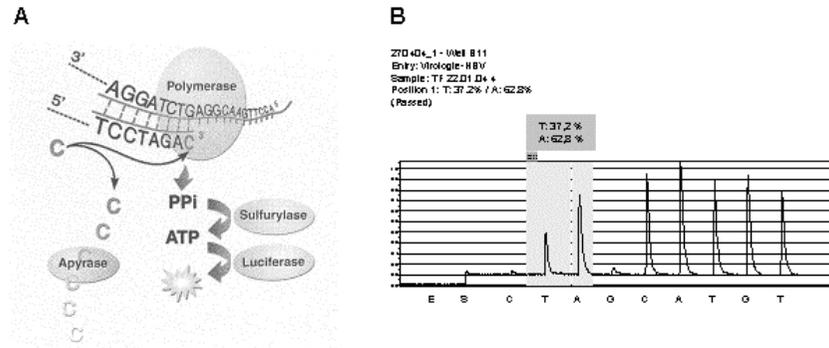
SNPs in NAT2 führen zur langsamen Acetylierung

Glucose-6-phosphat-dehydrogenasedefizienz

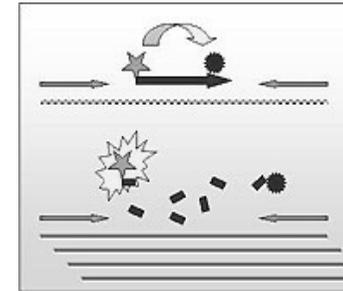


Mangelnde Bereitstellung von NADPH, Verminderte Bildung von Glutathion

Methoden der Pharmacogenetik: Ermittlung von Single Strand Polymorphismen durch Pyrosequenzierung

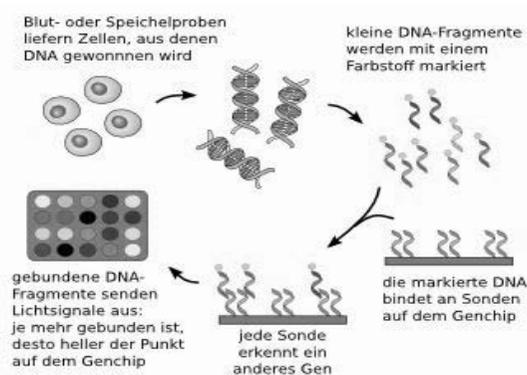


Methoden der Pharmacogenetik: Das Taqman-Verfahren



1. Schritt: Primer mit Quencher und fluoreszierendem Reporter
2. Schritt: beim Annealing an den SNP wird der fluoreszierende Reporter abgespalten

Methoden der Pharmacogenetik: Der Genchip



Die CYP-450 Supergenfamilie

Am häufigsten kommt CYP3A4 in der Leber vor.

CYP3A4 Induktoren	CYP3A4 Inhibitoren
Barbiturate	Azolantimykotika
Carbamazepin	HIV-Proteasehemmer
Rifampicin	Grapefruitsaft
Johanniskraut	

CYP3A4 eignet sich jedoch weniger für die Diagnostik, da es epigenetischen Faktoren wie Ernährung und anderen Umweltfaktoren unterliegt.

Mögliche Konsequenzen des CYP-Phänotyps bei der Gabe eines Arzneistoffs

CYP-Phänotyp	Definition	Mögliche Konsequenz bei Einnahme einer aktiven Substanz	Mögliche Konsequenz bei Einnahme eines Prodrugs
Langsame Metabolisierer (PM)	Keine Enzymaktivität, zwei inaktive Allele	Mehr Nebenwirkungen bei normaler Dosis, da reduzierter Metabolismus und erhöhte Plasmakonzentration	Kein Ansprechen auf die Therapie, da weniger aktiver Metabolit als erwartet
Intermediäre Metabolisierer (IM)	Verminderte Enzymaktivität, ein inaktives Allel oder zwei mutierte Allele	Ähnliche, aber abgeschwächte Konsequenzen wie bei PM	Ähnliche, aber abgeschwächte Konsequenzen wie bei PM
Extensive Metabolisierer (EM)	Normale Enzymaktivität, zwei Wildtyp-Allele	Erwartetes Ansprechen auf die Standarddosis	Erwartetes Ansprechen auf die Standarddosis
Ultraschnelle Metabolisierer (UM)	Sehr hohe Enzymaktivität, duplizierte aktive Allele	Wegen verstärktem Metabolismus werden therapeutische Plasmakonzentrationen mit der Standarddosis nicht erreicht	Mehr Nebenwirkungen bei der normalen Dosis, da erhöhte Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten

Hauptallelvarianten von CYP2D6 und deren globale Verteilung

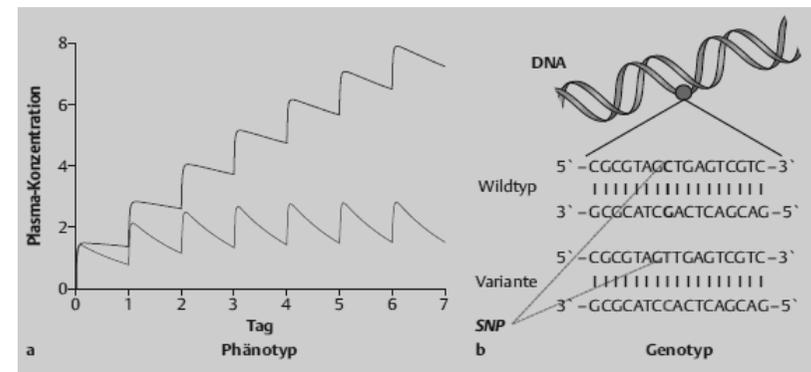
Haupt-Alleltyp	Mutation	Konsequenz	Allelfrequenz (in Prozent der Bevölkerung)			
			Kaukasier	Asiaten	Schwarz-Afrikaner	Athiopier und Saudis
CYP2D6*2xn	Genduplikation/ Multiduplikation	Gesteigerte Enzymaktivität	1 - 5	0 - 2	2	10 - 16
CYP2D6*4	Spießdefekt	Inaktives Enzym	12 - 21	1	2	1 - 4
CYP2D6*5	Gendeletion	Kein Enzym	2 - 7	6	4	1 - 3
CYP2D6*10	P34S, S486T	Instabiles Enzym	1 - 2	51	6	3 - 9
CYP2D6*17	T107I, R296C, S486T	Veränderte Substrataffinität	0	0	20 - 35	3 - 9

Substrate von CYP2D6

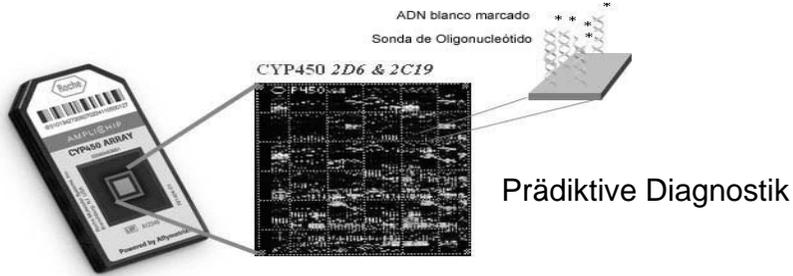
Arzneistoffgruppe	Beispiele
Betablocker	Carvedilol, S-Metoprolol, Propafenon, Timolol
Antidepressiva	Amitriptylin, Clomipramin, Desipramin, Imipramin, Paroxetin
Antipsychotika	Haloperidol, Perphenazin, Risperidon, Thioridazin
Andere	Aprenolol, Amphetamin, Aripiprazol, Atomoxetin, Bufuralol, Chlorpheniramin, Chlorpromazin, Codein, Debrisoquin, Dexfenfluramin, Dextromethorphan, Duloxetin, Encainid, Flecainid, Fluoxetin, Fluvoxamin, Lidocain, Metoclopramid, Methoxyamphetamin, Mexiletin, Minaprin, Nevibolol, Nortriptylin, Ondansetron, Perhexilin, Phenacetin, Phenformin, Propranolol, Spartein, Tamoxifen, Tramadol, Venlafaxin

Tabelle 3: CYP2D6-Substrate (<http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm>)

Pharmakokinetisches Profil eines extensive Metabolizers und eines rapid Metabolizers

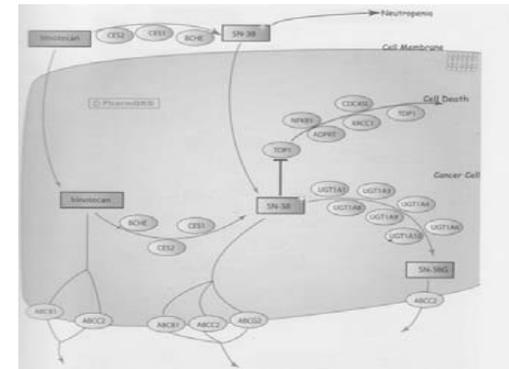


Der Amplichip CYP450 Test



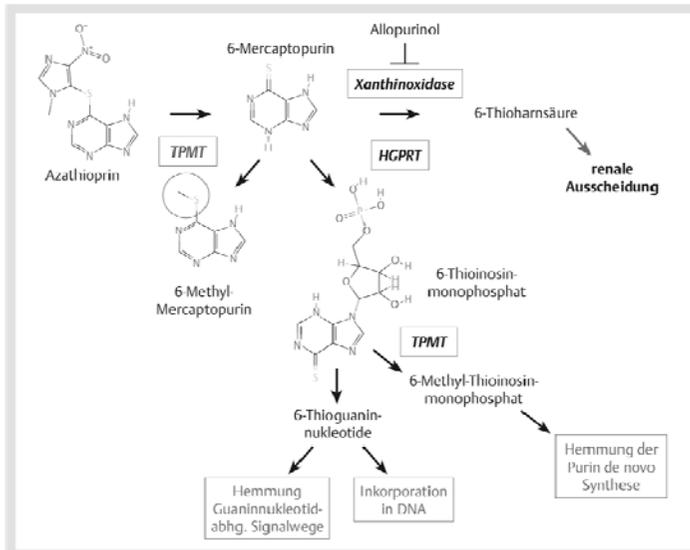
Der weltweit erste Pharmakogenetik Test auf Microarray-Basis, der für die klinische Anwendung freigegeben ist. Der Amplichip CYP450 Test erlaubt einen umfassenden Nachweis von Genvarianten – einschließlich Deletionen und Duplikationen – der CYP2D6- und CYP2C19-Gene, die bei der Metabolisierung von schätzungsweise 25 % aller verschreibungspflichtigen Medikamente eine wichtige Rolle spielen.

SNPs in der Uridin-Diphosphat-glucurononyltransferase: Bildung toxischer Metabolite

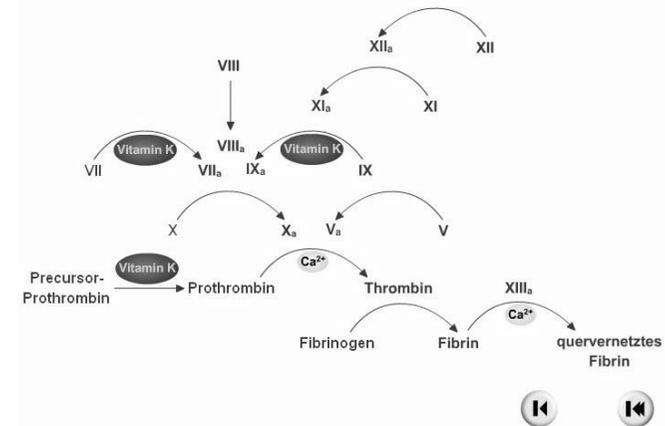


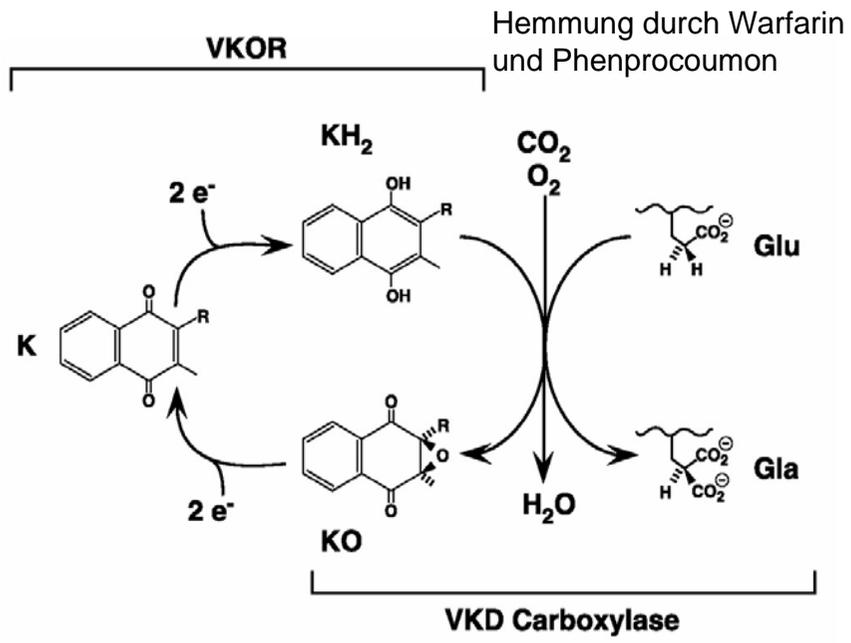
Hier ist eine personalisierte Zytostatikatherapie gefordert

Varianten der Thiopurinmethyltransferase



Vitamin K- abhängige Schritte in der Blutgerinnung





SNPs im Sulfonylharnstoffrezeptor

