

4º curso de
genética humana
de la SEG



FARMACOGENÓMICA

Daniel Grinberg

Departament de Genètica



Los problemas a resolver:

Muchos fármacos sólo son efectivos
en una proporción de los pacientes

Algunos fármacos producen efectos no
deseados (y a veces peligrosos) en
algunos pacientes

Muchos fármacos sólo son efectivos en una proporción de los pacientes

15-35% de pacientes tienen respuesta inadecuada o no responden a β -bloqueantes

7-28% de pacientes tienen respuesta inadecuada o no responden a inhibidores de la ACE

9-23% de pacientes responden inadecuadamente a inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

20-50% de pacientes responden inadecuadamente a antidepresivos tricíclicos

Examples of drugs that produce serious side effects in some patients

Drug	Effect
Azathioprine	Life-threatening bone marrow suppression from normal dose in people with low activity thiopurine methyl transferase
Fluorouracil	Fatal nervous system toxicity from standard doses in people with deficiency of dihydropyrimidine dehydrogenase (1%)
Hydralazine	Risk of systemic lupus erythematosus in slow acetylators
Isoniazid	Risk of polyneuropathy in slow acetylators
Succinylcholine	Prolonged apnea in people with pseudocholinesterase deficiency
Warfarin	Excessive bleeding in people with low-activity CYP2C9 or VKORC1

Gravedad del problema:

Se ha estimado que 100.000 muertes por año en Estados Unidos se debe a reacciones adversas a fármacos

En el Reino Unido, 1 de cada 15 ingresos hospitalarios se debe a esta causa

Gran parte de las diferencias inter-individuales, en efecto o toxicidad son genéticas

La farmacogenética y la farmacogenómica estudian las bases genéticas de esas diferencias de respuesta

¿Los laboratorios farmacéuticos...

...tienen interés en investigar sobre las bases genéticas de estas diferencias?

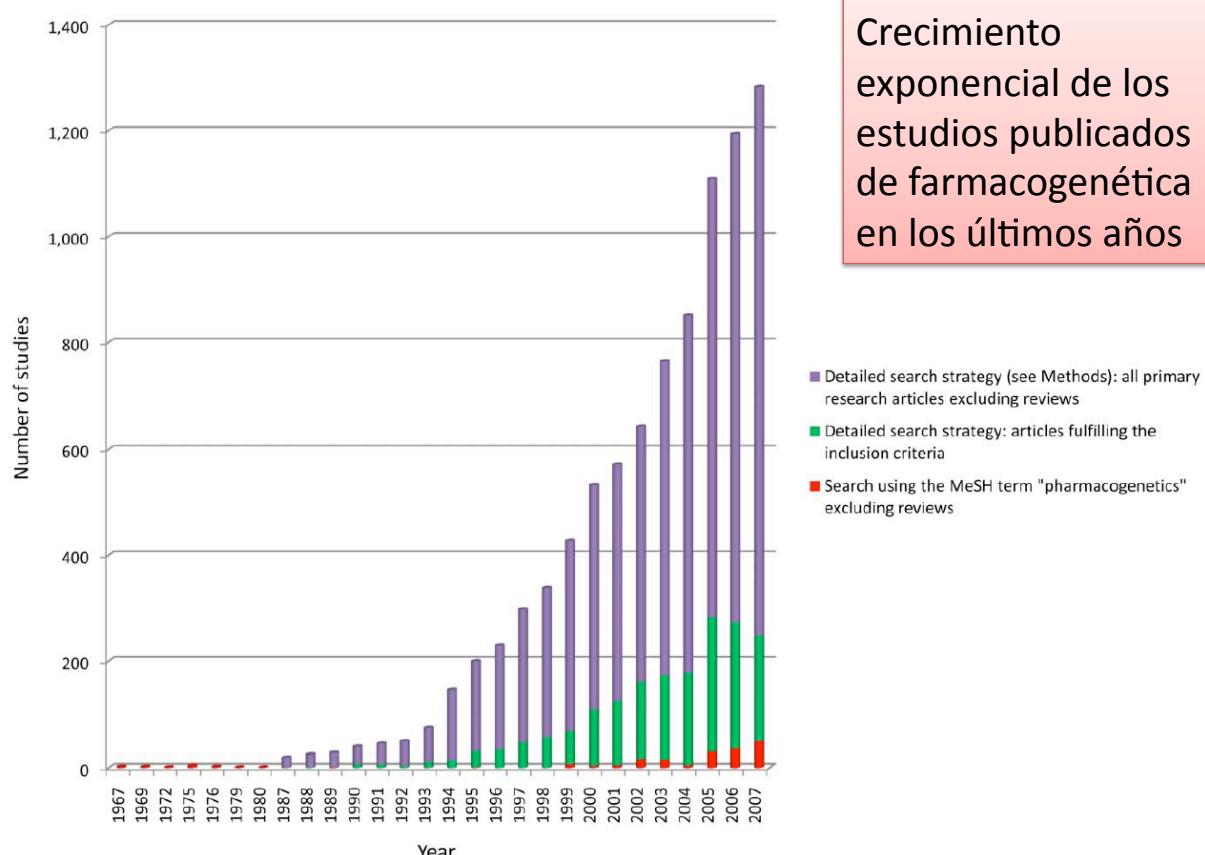


Reducción del mercado

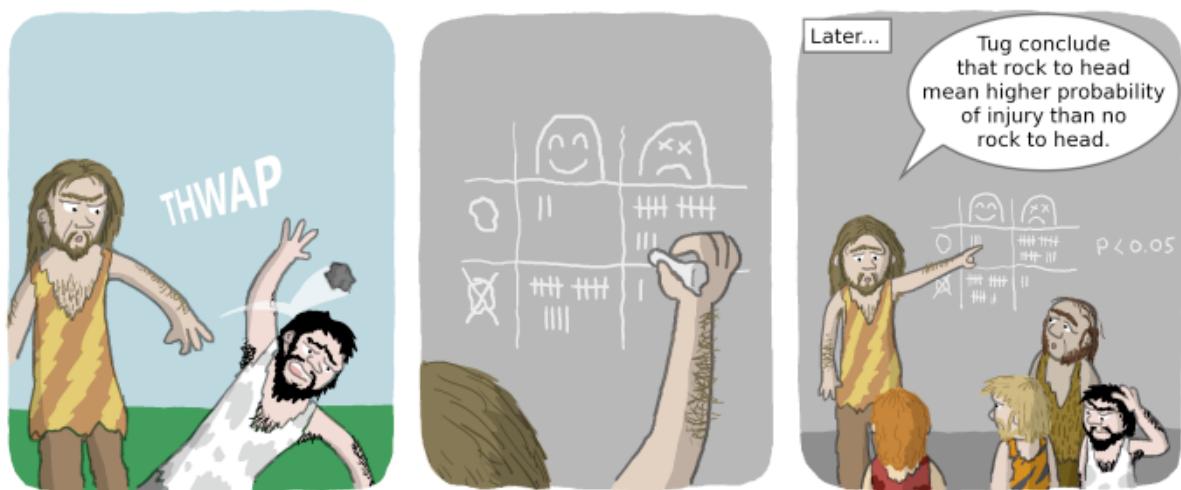


Enormes pérdidas si hay que retirar el fármaco

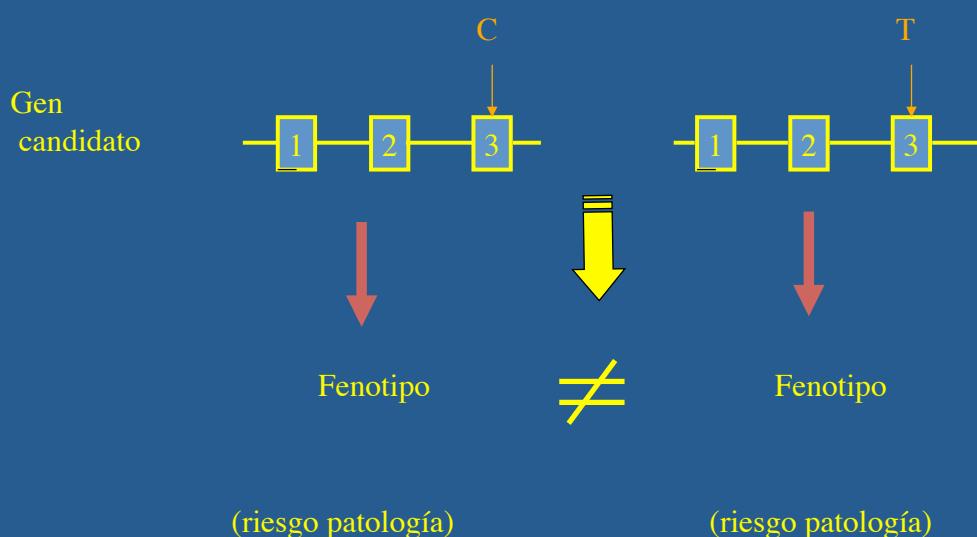
(El coste de desarrollar un nuevo fármaco y ponerlo en el mercado puede llegar a los 1.000.000.000 de dólares)



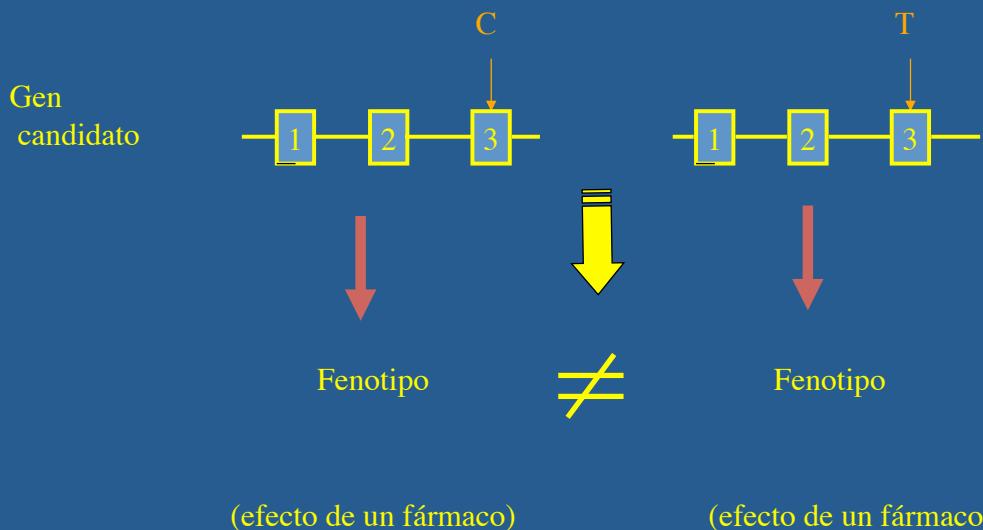
ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN



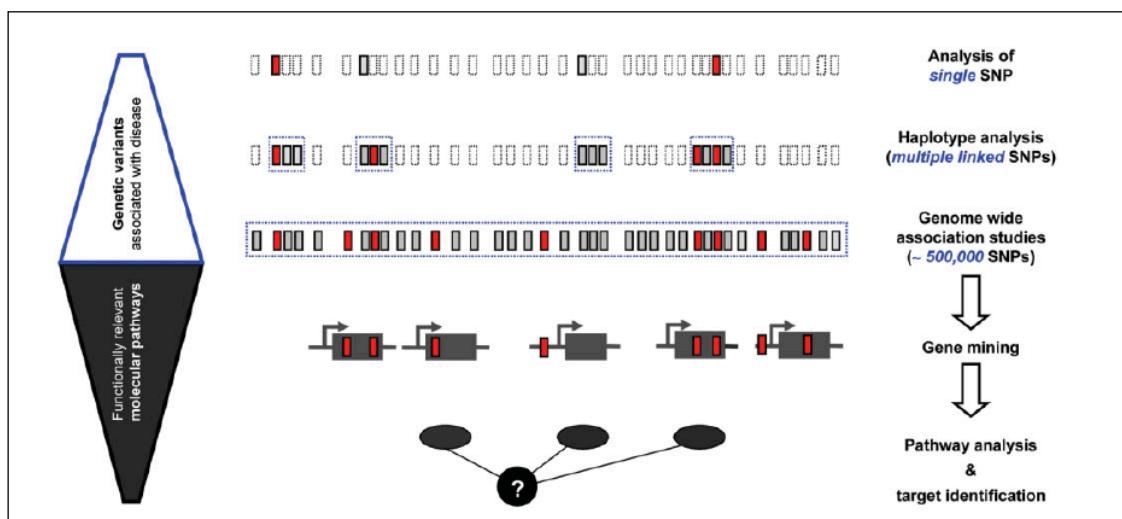
ASOCIACIÓN ENFERMEDADES COMPLEJAS



ASOCIACIÓN EN FARMACOGENÉTICA



ASOCIACIÓN: se pasó de los genes candidatos a los análisis GENOMEWIDE (GWAs)



de la misma manera se pasó de la FARMACOGENÉTICA a la FARMACOGENÓMICA

¿Cuáles son los genes a estudiar?

¿Los genes implicados en la enfermedad?

No. Sólo en muy pocos casos. Sobre todo en cáncer.

Los genes implicados en el metabolismo del fármaco.

Afectan la **farmacocinética**: absorción, distribución, metabolismo y excreción.

Los genes implicados en el efecto real del fármaco.

Afectan la **farmacodinámica**.

Excreción

La mayoría de las diferencias en la respuesta a las drogas se debe a variaciones en la **tasa de metabolismo del fármaco**.

La eliminación de una gran cantidad de fármacos (25-30%) comienza con una oxidación enzimática catalizada por una de estas 3 enzimas: **CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6**

Pertenecen a la familia de enzimas del citocromo **P450** (con muchos miembros) implicada, entre otros procesos de la biosíntesis de hormonas esteroideas.

Los individuos se clasifican en:

- Metabolizadores **lentos**

- Metabolizadores **intermedios**

- Metabolizadores **rápidos**

- Metabolizadores **ultra-rápidos**

En general:

- El efecto de una droga es mayor en metabolizadores lentos

-y mucho menor en los metabolizadores ultra-rápidos

Con dosis estandar, el fármaco puede **NO** tener efecto en los metabolizadores **ultra-rápidos...**

...mientras que los metabolizadores **lentos** pueden sufrir efectos de **sobredosis**.

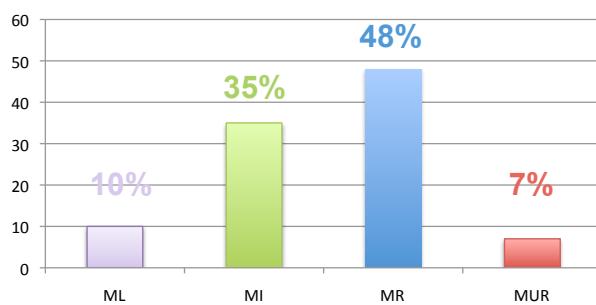
Algunas drogas necesitan la acción de una enzima P450 para pasar a su forma activa:

Por ejemplo la codeína es convertida por **CYP2D6** en su forma activa: la morfina.

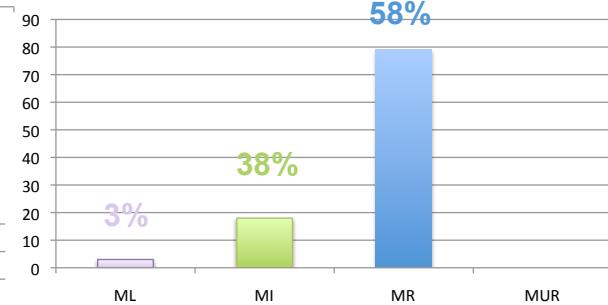
Con dosis estandar, los metabolizadores **lentos** no sienten alivio al dolor.

En cambio, los metabolizadores **ultra-rápidos** tienen serio riesgo de efectos adversos como problemas respiratorios y sedación.

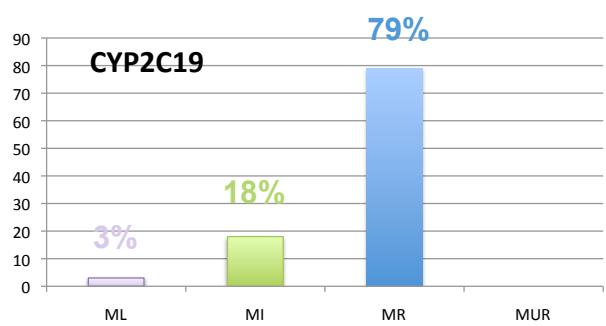
CYP2D6

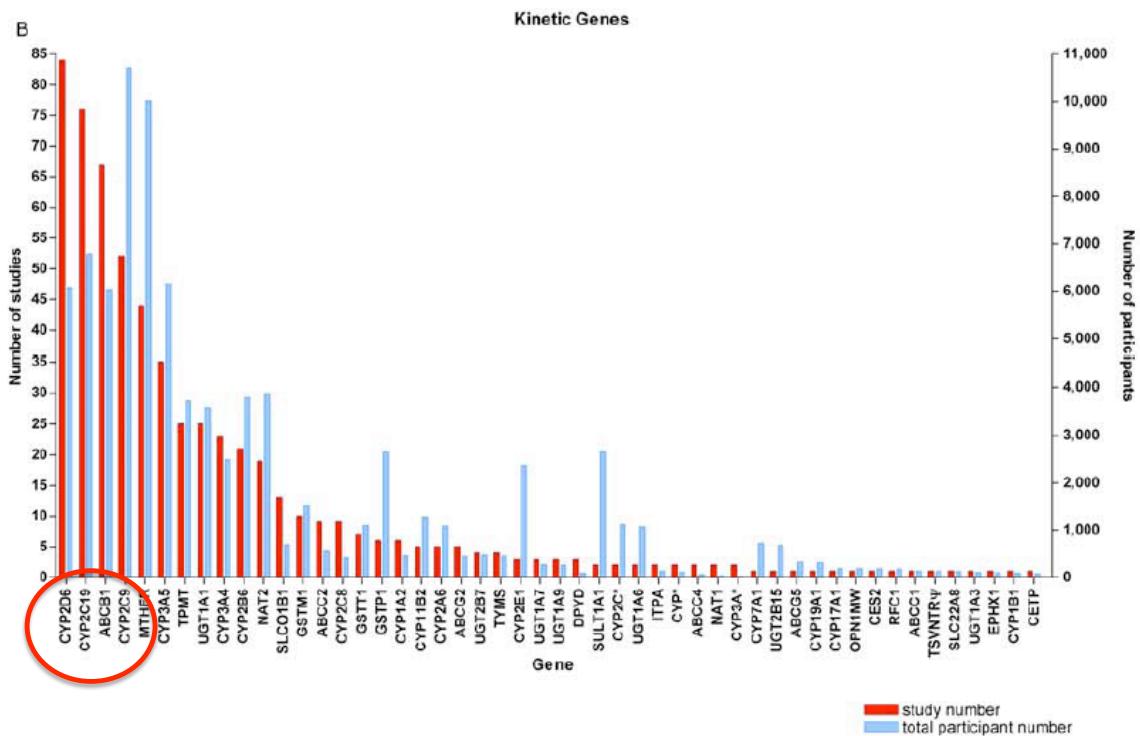


CYP2C9

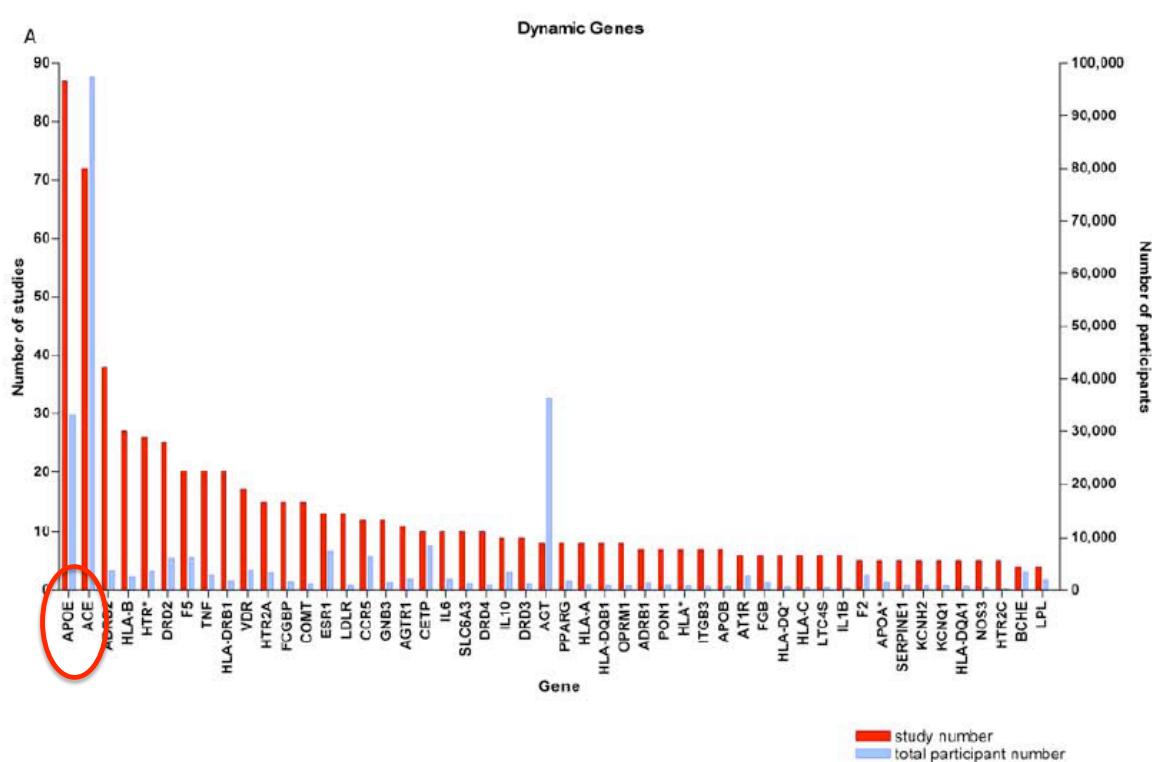


CYP2C19

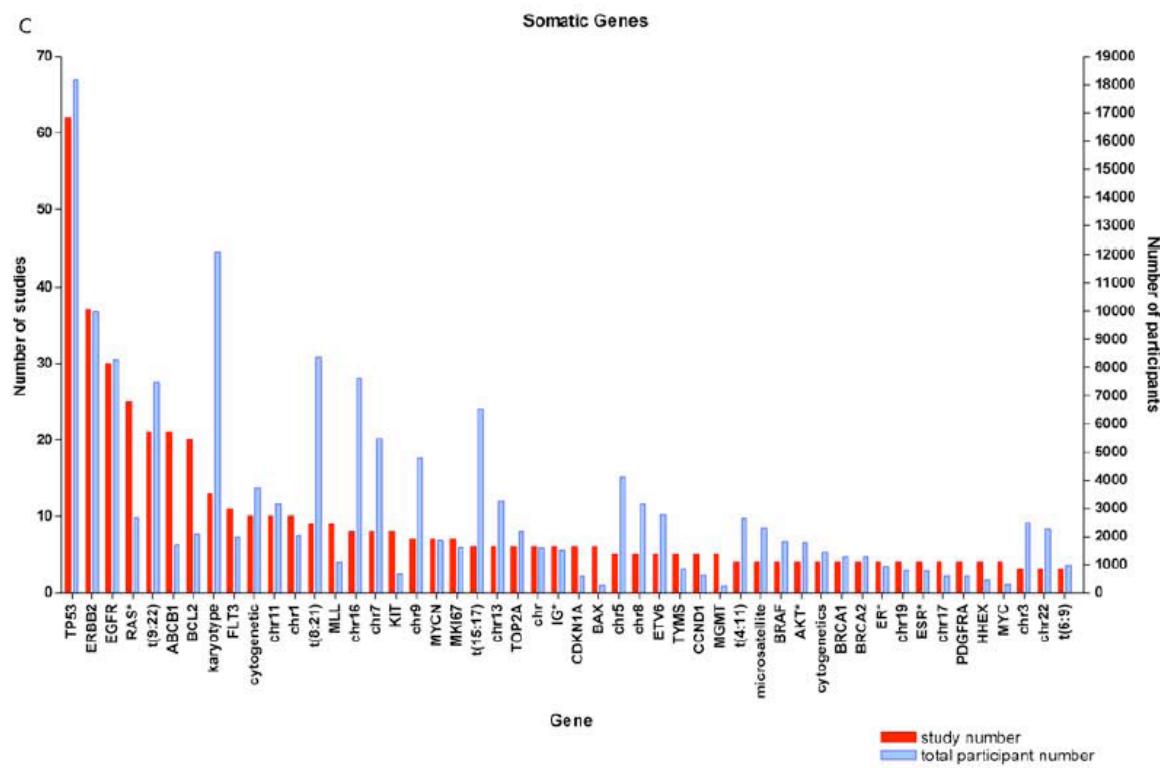




Holmes et al., PLoS One, 4(12):e7960, 2009



Holmes et al., PLoS One, 4(12):e7960, 2009



Holmes et al., PLoS One, 4(12):e7960, 2009

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

BRIEF REPORT

Codeine Intoxication Associated with Ultrarapid CYP2D6 Metabolism

Yvan Gasche, M.D., Youssef Daali, Pharm.D., Ph.D., Marc Fathi, Ph.D.,
 Alberto Chiappe, Silvia Cottini, M.D., Pierre Dayer, M.D.,
 and Jules Desmeules, M.D.

Life-threatening opioid intoxication developed in a patient after he was given small doses of codeine for the treatment of a cough associated with bilateral pneumonia.

Codeine is bioactivated by CYP2D6 into morphine, which then undergoes further glucuronidation.

CYP2D6 genotyping showed that the patient had three or more functional alleles, a finding consistent with ultrarapid metabolism of codeine.

We attribute the toxicity to this genotype, in combination with inhibition of CYP3A4 activity by other medications and a transient reduction in renal function.

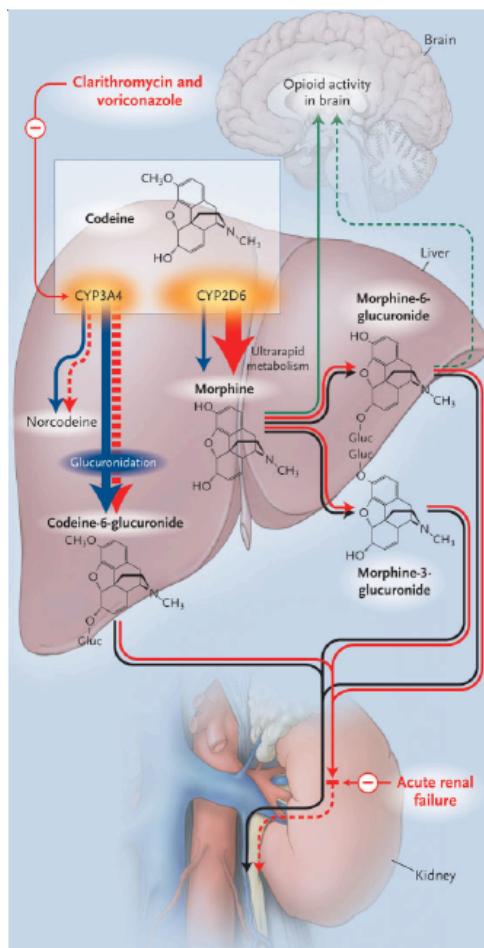


Figure 1. Metabolic Pathways of Codeine Biotransformation.

The conversion of codeine into norcodeine by CYP3A4 and into codeine-6-glucuronide by glucuronidation usually represents 80 percent of codeine clearance, and conversion of codeine into morphine by CYP2D6 represents only 10 percent of codeine clearance (blue arrows). Morphine is further metabolized into morphine-6-glucuronide and into morphine-3-glucuronide. Morphine and morphine-6-glucuronide have opioid activity (green arrows). Glucuronides are eliminated by the kidney and are thus susceptible to accumulation in cases of acute renal failure. The patient (red arrows) had ultrarapid CYP2D6 metabolism, inhibition of CYP3A4 as a result of treatment with clarithromycin and voriconazole, and glucuronide accumulation due to acute renal failure. Red arrows with dotted lines indicate low levels of drug conversion or elimination, green arrows with dotted lines indicate low levels of brain penetration, and thick arrows indicate high levels.

Pharmacogenetic profiling in the treatment of heart disease

GERALD W. DORN II

ST. LOUIS, MO

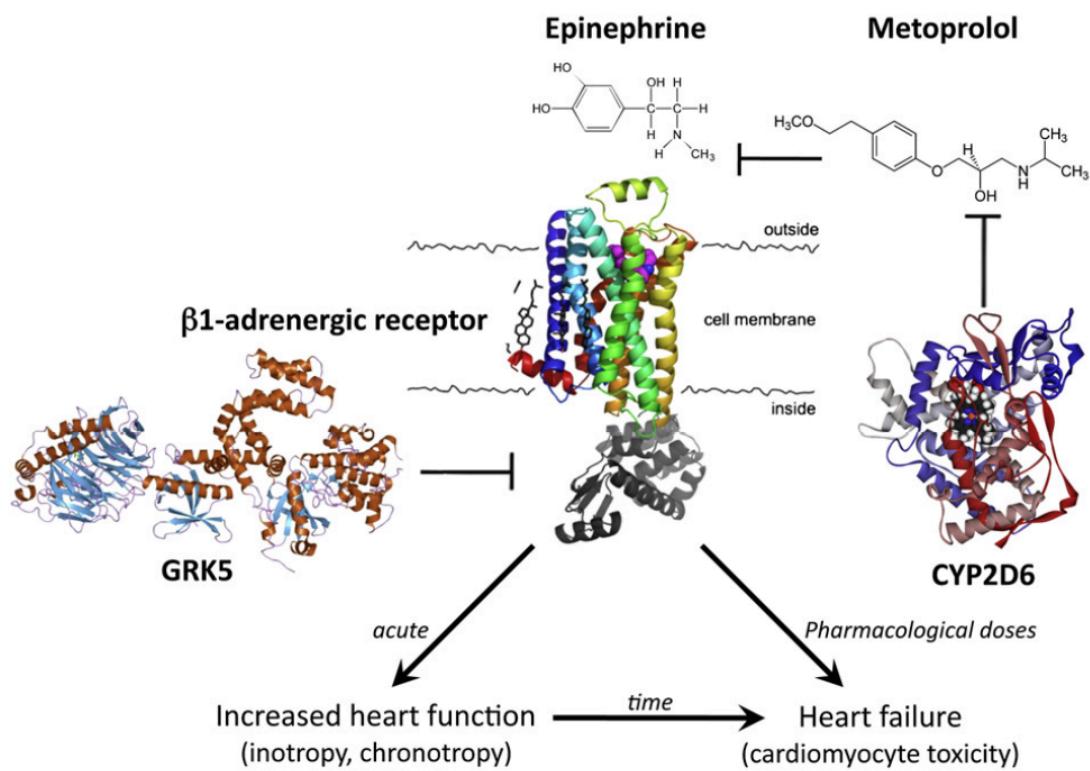
Pharmacogenetics is the study of gene-drug interactions. In the post-Human Genome era, and with the realization that personal genotypes differ by millions of bases (gene polymorphisms), the application of genetics to explain interindividual differences in clinical drug response seems to offer great promise. Here, recent basic and translational developments in pharmacogenetic profiling of β -blocker response in heart failure are reviewed in the context of the possible consequences of such advances on drug development and clinical therapeutics. (Translational Research 2009;154:295–302)

Abbreviations: β -AR = β -adrenergic receptor; GRK = G-protein receptor kinase

β -blockers are prescribed to millions of Americans for **heart failure**, **angina**, recovery after **myocardial infarction**, and **hypertension**.

Altered β -blocker **pharmacodynamics** have been described with common genetic polymorphisms of β -adrenergic receptors (β -AR) and the G-protein coupled receptor kinase (GRK) that regulates β -AR signaling that modifies the effectiveness of β -blockers at their primary drug target.

Altered β -blocker **pharmacokinetics** have been elucidated for loss-of-function polymorphisms in the major hepatic **cytochrome P450** enzyme (**CYP2D6**) that inactivates lipophilic β -blockers such as metoprolol.



Dorn, Translational Res, 154:295-302, 2009

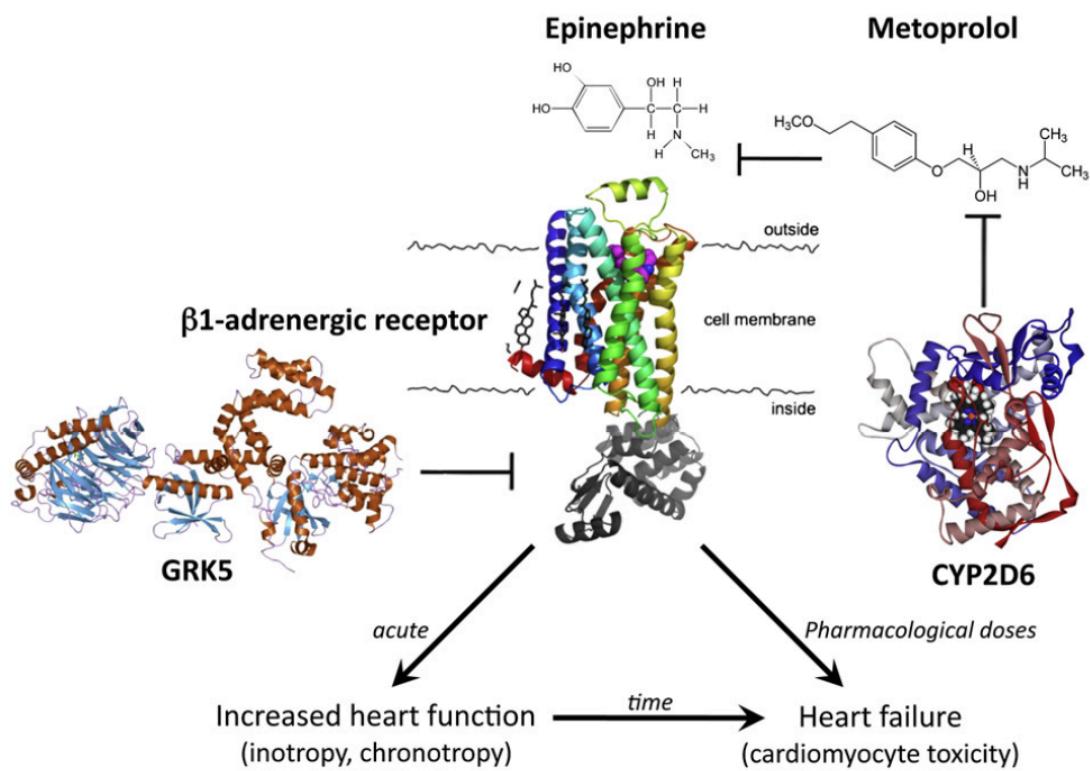
El polimorfismo **Arg398Gly** en el receptor β -adrenérgico 1 (β_1 -AR) es relativamente frecuente en muchos grupos étnicos.

Se hicieron estudios:

- a nivel **celular**
- en ratones **transgénicos** para el gen humano (con las dos variantes)
- estudios a pequeña escala en **humanos** en los que se estudiaba la alteración del **ritmo cardíaco** o la **hipertensión**
- estudios **retrospectivos** relacionando **tratamiento, genotipo y supervivencia**.

El receptor **Gly-398** es menos activo que el **Arg-398**.

Un resultado interesante es que según el genotipo, existe una **respuesta diferente** ante los distintos fármacos en uso: por ejemplo, los **homozigotos Arg-398** responden a **bucindolol** y los **portadores de Gly-398** no.



Dorn, Translational Res, 154:295-302, 2009

Hay 2 **GRKs (G-protein receptor kinases)** que se expresan a niveles altos en el miocardio: GRK2 y GRK5. En **GRK2** no se encontraron polimorfismos frecuentes (en ninguno de los grupos étnicos estudiados). En cambio, en **GRK5** se encontró la variante **Gln41Leu** como frecuente en americanos de origen africano.

Distintos estudios sugieren que la presencia de este **polimorfismo** está **relacionado** con un **menor efecto** de los fármacos β-bloqueantes en la población negra.

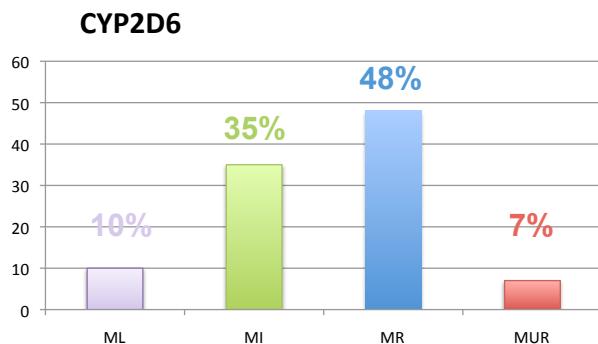
Ser portador de **1 o 2 alelos Leu-41** tiene un efecto protector en individuos no tratados con **fármacos β-bloqueantes**

Se están haciendo estudios combinados de los polimorfismos **Arg398Gly** en el receptor β-adrenérgico 1 (**β₁-AR**) y **Gln41Leu** en **GRK5**

También se han hecho estudios que relacionan las variantes en **CYP2D6** y los efectos de los fármacos β -blocantes

Entre otros resultados, se ha encontrado una posible relación entre los **metabolizadores lentos** y **efectos secundarios** de estas drogas

Se encontró que entre los que abandonaban el tratamiento con metoprolol había un **38%** de metabolizadores lentos (**ML**).



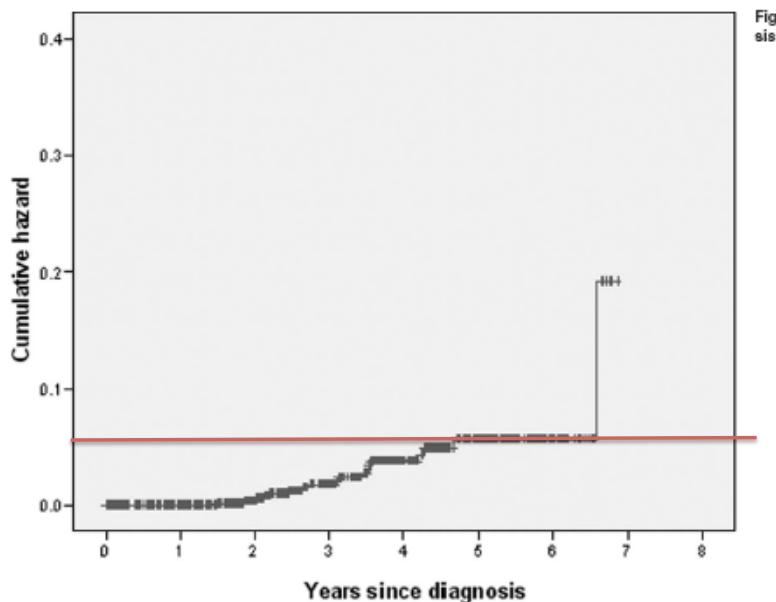
blood

2008 112: 2709-2712
Prepublished online Jul 1, 2008;
doi:10.1182/blood-2008-04-147884

Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw is associated with polymorphisms of the cytochrome P450 CYP2C8 in multiple myeloma: a genome-wide single nucleotide polymorphism analysis

Maria E. Sarasquete, Ramon Garcia-Sanz, Luis Marín, Miguel Alcoceba, Maria C. Chillón, Ana Balanzategui, Carlos Santamaria, Laura Rosiñol, Javier de la Rubia, Miguel T. Hernández, Inmaculada García-Navarro, Juan J. Lahuerta, Marcos González and Jesús F. San Miguel

De 675 pacientes de Mieloma Múltiple (MM) tratados con bifosfonatos, un 5,6 % desarrolló osteonecrosis de la mandíbula (ONJ) a los 5 años.



Han utilizado el chip de Affimetrix 500K y estudian 22 casos de MM con osteonecrosis de la mandíbula (ONJ) y 65 controles (MM sin ONJ)

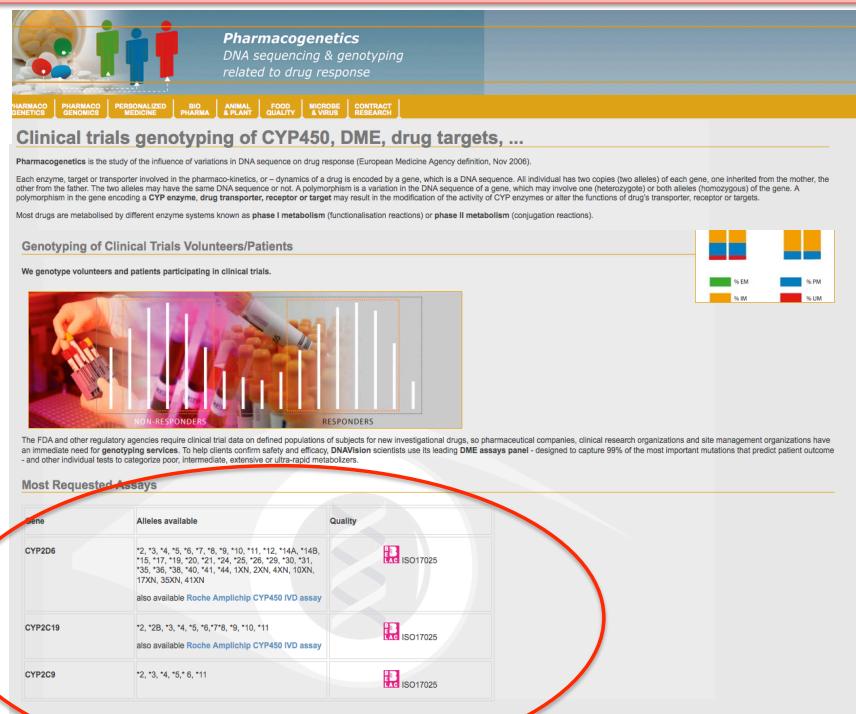
4 SNPs dieron un resultado de asociación significativo, uno de ellos (rs1934951) incluso después de aplicar la corrección de Bonferroni ($P = 1,07 \times 10^{-6}$; $P_c = 0,02$).

Los cuatro están dentro del gen *CYP2C8* en 10q23, 1 en la región 5' del gen, 2 en el intrón 5 y 1 en el intrón 8 (rs1934951).

Existe un alto grado de desequilibrio de ligamiento entre los polimorfismos del intrón 5 y del 8. La distribución de los haplotipos es significativamente diferente entre casos y controles.

La relación funcional entre *CYP2C8* y la ONJ no está clara. Hay distintas hipótesis que están siendo estudiadas.

Hay distintas empresas que están ofreciendo estudios farmacogenéticos. En el ejemplo: los estudios más solicitados son los de CYP2D6, CYP2C19 y CYP2C9.



CONCLUSIONES

La farmacogenética estudia la interacción entre polimorfismos y respuesta a fármacos

Tanto se estudia la falta de respuesta como los efectos secundarios adversos.

La farmacogenómica es la ampliación a todo el genoma (o a una serie de genes) de la farmacogenética (referida en general a un gen)

Los genes más estudiados son los que tienes un efecto farmacocinético (afectan al metabolismo y concentración de la droga)

Y los que tienes un efecto farmacodinámico (afectan a la acción de los fármacos)

Actualmente, en algunos casos, ya se están aplicando estudios farmacogenéticos a la clínica.