

SIFO

XXXI CONGRESSO NAZIONALE

DIRITTO ALLA SALUTE E SOSTENIBILITÀ
IN UNA SANITÀ FEDERALE

LA SIFO INTERROGA E PROPONE



Farmacogenetica e Farmacogenomica: frontiera verso una terapia personalizzata

CARLO CARCASSI

**Cattedra di Genetica Medica, Università degli Studi - Cagliari.
UOC Genetica Medica – ASL Cagliari**

La farmacogenetica studia geni di cui è noto il ruolo nel metabolismo dei farmaci,

La farmacogenomica, osserva

- A) differenze fenotipiche tra i pazienti e successivamente sulla determinazione di differenze genotipiche
- B) la variabilità genotipica seguita dall'analisi delle sue conseguenze fenotipiche

Farmacogenetica e farmacogenomica

Farmacogenetica:

come le differenze genetiche influenzano la variabilità della risposta farmacologica di un individuo.

Farmacogenomica:

l'identificazione di differenze genetiche utili per lo studio di nuovi farmaci e il loro sviluppo.

FARMACOGENETICA

→ Studio della variabilità di risposta individuale al farmaco legata all'ereditarietà e alle caratteristiche genetiche personali e familiari.

FARMACOGENOMICA

→ Obiettivo: utilizzare le scoperte sul genoma umano per sviluppare terapie farmacologiche personalizzate, più efficaci e meno dannose.

→ Test per prevedere la risposta del singolo paziente ai diversi farmaci (genotipizzazione): **profilo genetico individuale di risposta ad un farmaco** (*genetics drug response profile*).

Il termine farmacogenetica indica lo studio della variabilità individuo-specifica nella risposta ai farmaci su base ereditaria ed è stato coniato nel 1959.

In generale, il termine farmacogenomica racchiude, in senso più vasto, lo studio di tutti i geni che possono condizionare la risposta alla terapia. La distinzione è molto sottile ed entrambi i termini sono spesso usati scambievolmente

Vergine delle Rocce (1495 - 1508)

**La Vergine delle rocce (Madonna col Bambino, San Giovanni ed un angelo)
dipinto ad olio su tavola di cm 189,5 x 120 realizzato tra il 1495 ed il 1508
circa da Leonardo da Vinci.**



National Gallery



Louvre

Obiettivo della farmacogenetica/genomica

- 1) identificare il dosaggio giusto del farmaco per il malato per massimizzarne la risposta, distinguendo pazienti geneticamente non responsivi da quelli iperresponsivi.
- 2) ridurre se non evitare gli effetti collaterali talora fatali indotti dal farmaco e riconducibili ad una intolleranza geneticamente determinata

Rx + 😞 = 😊

Rx + 😞 = 😞

Rx + 😞 = ☠️

????

Differente assetto genetico



Rx +  = 

Rx +  = 

Rx +  = 

News Front Page

[Africa](#)[Americas](#)[Asia-Pacific](#)[Europe](#)[Middle East](#)[South Asia](#)[UK](#)[Business](#)[Health](#)[Medical notes](#)[Science/Nature](#)[Technology](#)[Entertainment](#)[Have Your Say](#)[In Pictures](#)[Week at a Glance](#)[Country Profiles](#)[In Depth](#)[Programmes](#)**BBC SPORT**

Last Updated: Monday, 8 December, 2003, 10:55 GMT

[E-mail this to a friend](#)[Printable version](#)

Drugs 'don't work on many people'

A senior executive at Europe's largest drug maker has admitted most prescription medicines don't work for most people, it is reported.

Allen Roses, of GlaxoSmithKline, is quoted in a national newspaper as saying more than 90% of drugs only work in 30-50% of people.

He said: "Drugs on the market work, but they don't work in everybody."

Mr Roses, an expert in genetics, said new developments should help tailor drugs more specifically.

At present, pharmaceutical companies adopt a "one-drug-fits-all" policy.

But Mr Roses said refinements in genetic technology should make it possible to identify more precisely those people who were likely to benefit from a drug.



Drugs may be more specifically targeted

SEE ALSO:

- ▶ [Ethics backing for tailored drugs](#)
23 Sep 03 | Health
- ▶ [DNA chip gives drug advice](#)
14 Apr 03 | Health

RELATED INTERNET LINKS:

- ▶ [GlaxoSmithKline](#)
- ▶ [Association of the British Pharmaceutical Industry](#)

The BBC is not responsible for the content of external internet sites

TOP HEALTH STORIES NOW

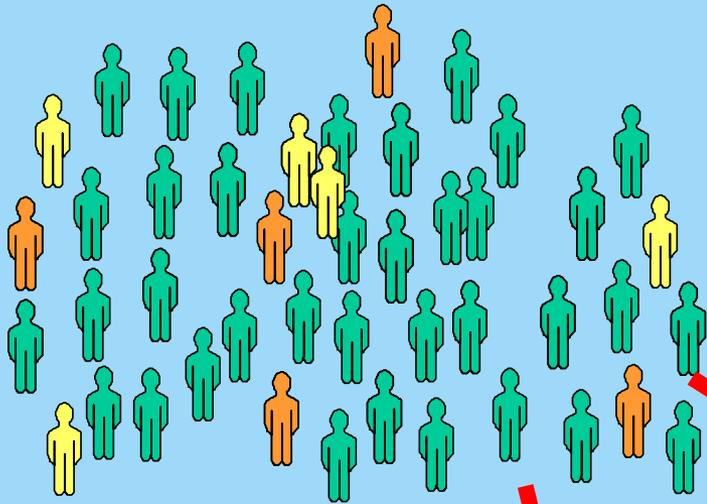
- ▶ [Hopes of premature labour insight](#)
- ▶ ['I want to help young fathers'](#)
- ▶ [Clue to nicotine addiction found](#)
- ▶ [UK sets hospital superbug target](#)

La RISPOSTA ai FARMACI



Disease	Class	Percentage of Non-Responders
Asthma	β_2 - Adrenergic Agents	40-75%
Duodenal Ulcer	Proton Pump Inhibitors	20-70%
Hyperlipidemia	HMG CoA Reductase Inhibitors	35-75%
Hypertension	Thiazide Diuretics	10-70%
Rheumatoid Arthritis	Anti-Metabolite Therapy	20-50%

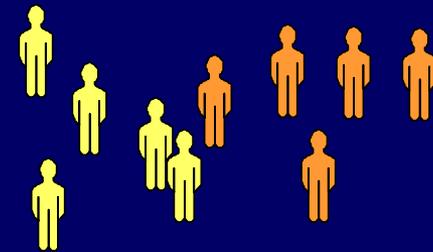
Tutti i pazienti con la Stessa diagnosi



Togliere:

(1) non-responders

(2) Eventi avversi tossici



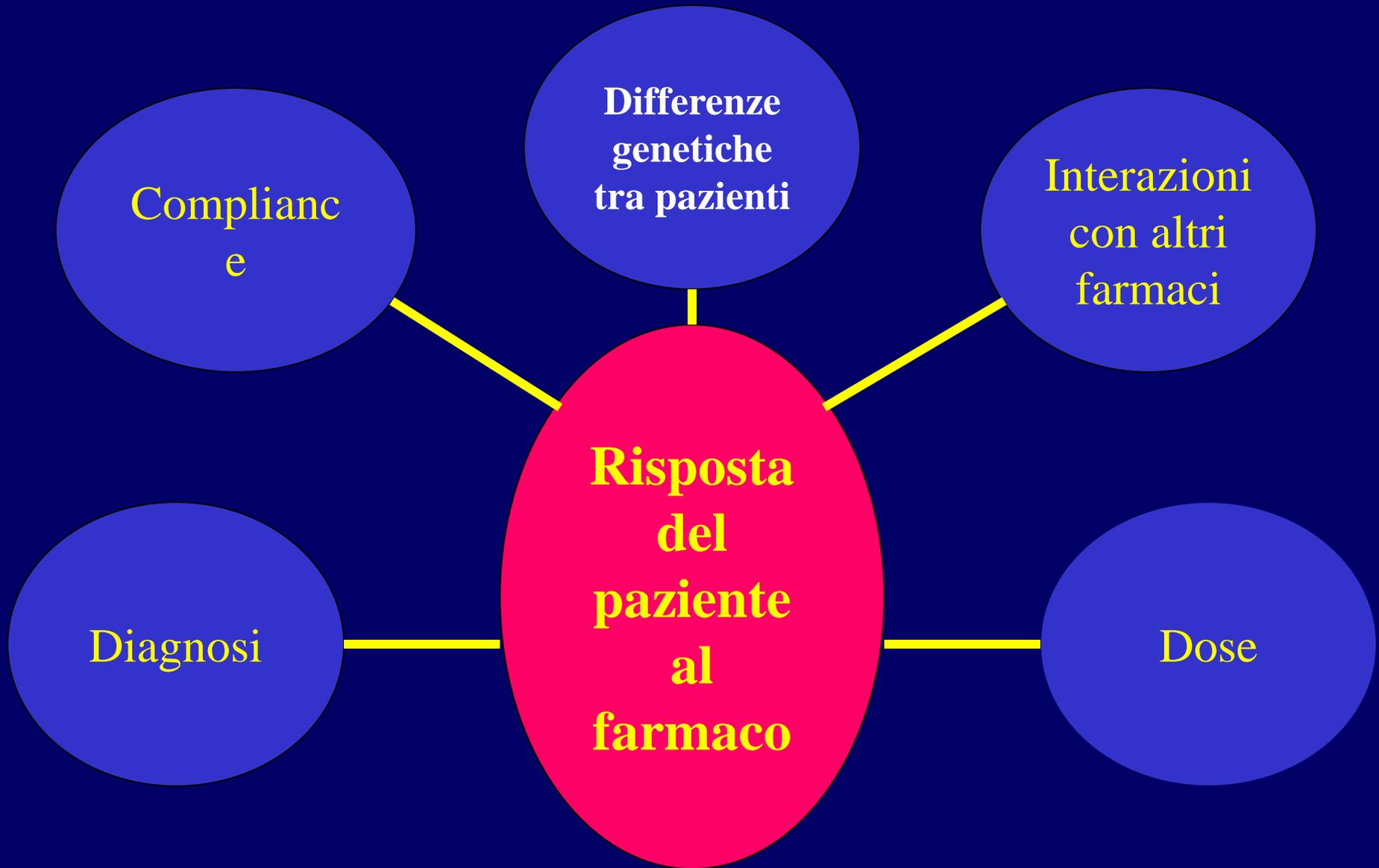
Trattare:

Responders e pazienti

Non predisposti alla
tossicità



Fattori che influenzano la risposta ai farmaci



Effetto genetico sull'azione di un farmaco

Metabolismo
"Farmacocinetica"

+

Sensibilità
"farmacodinamica"

Eterogeneità geneticamente regolata
degli effetti di un farmaco

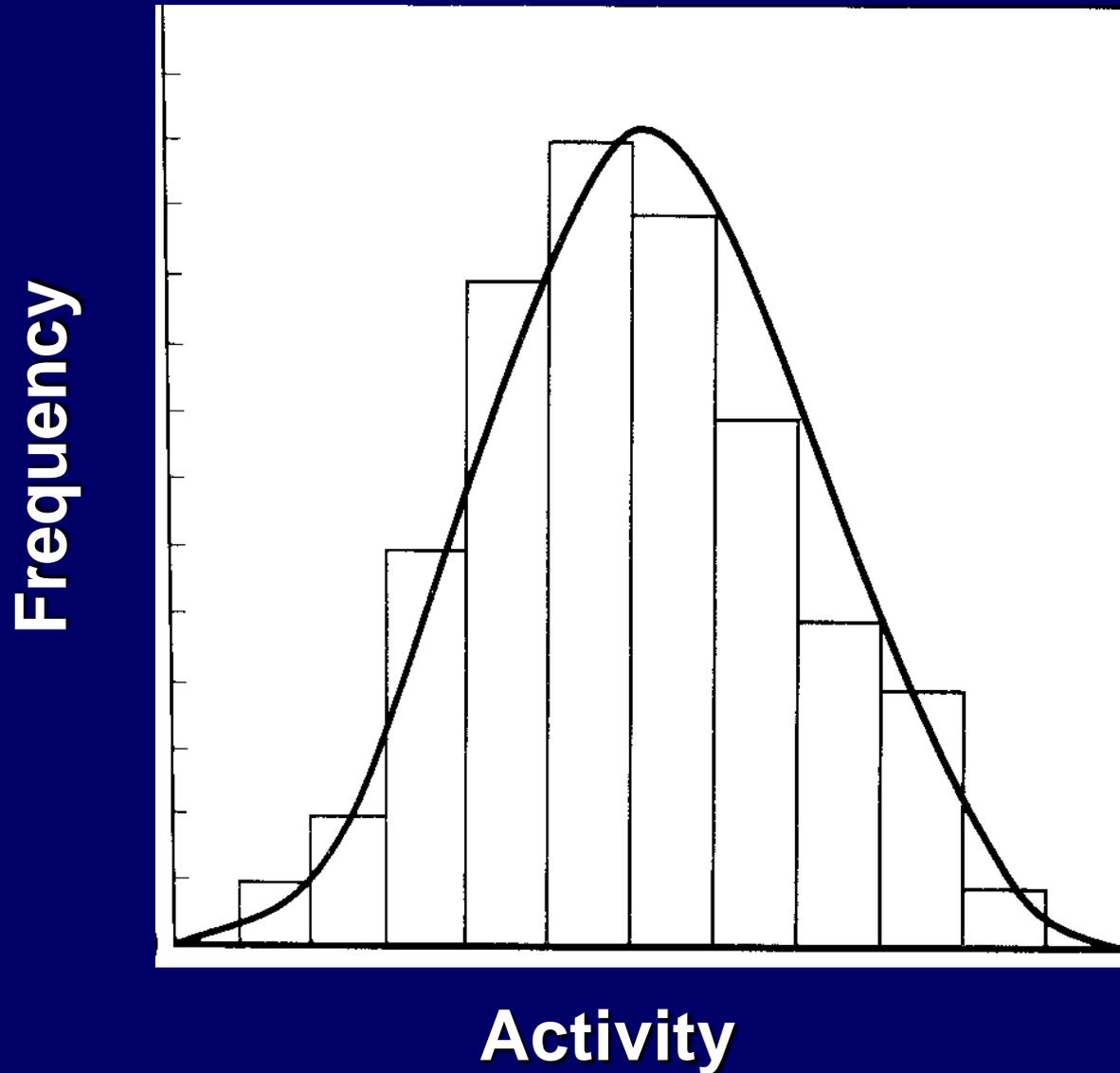
Concetti chiave e termini

Monogenico: variazione allelica in un singolo gene

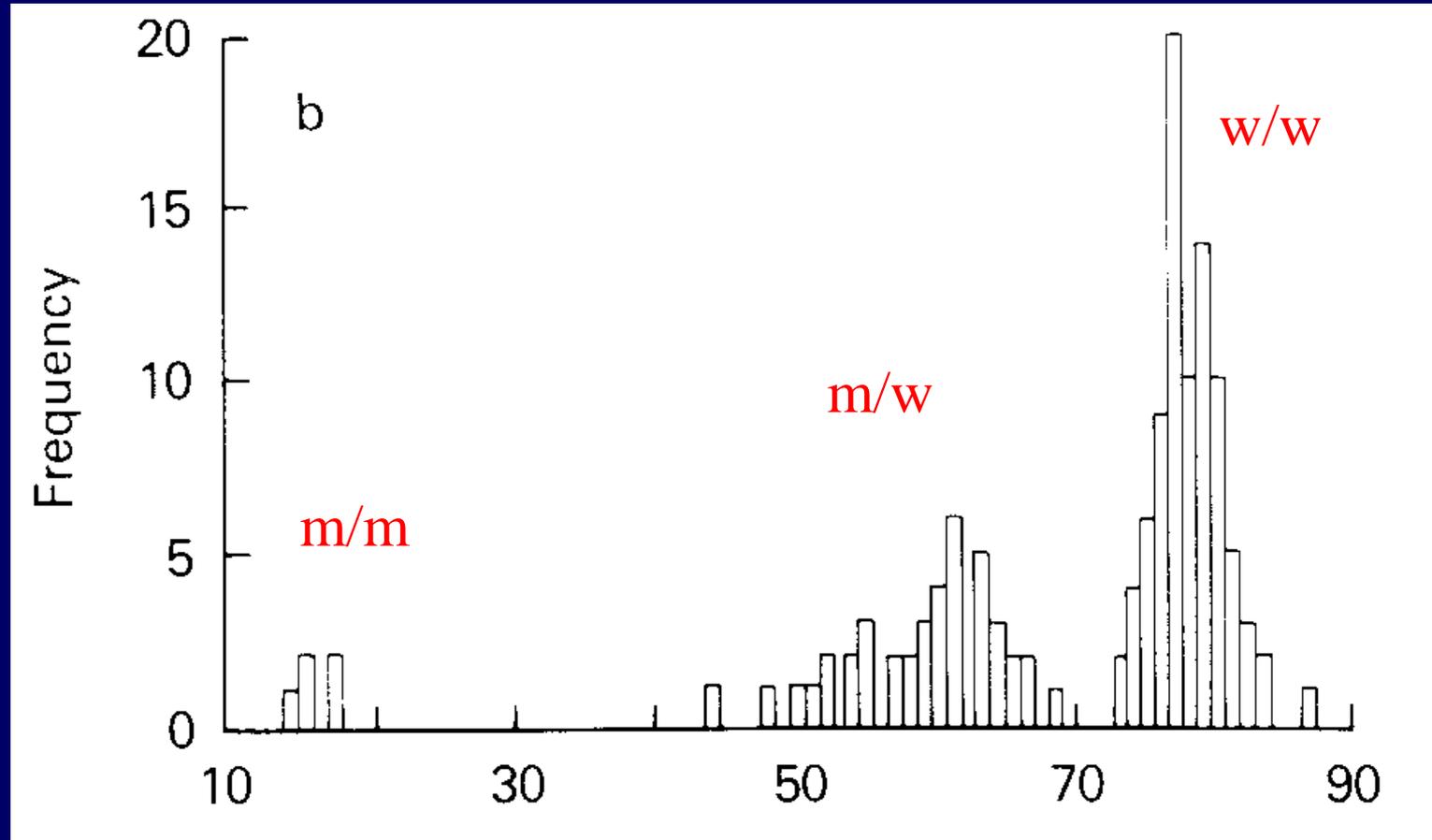
Poligenico: variazione allelica in 2 o più geni

Polimorfico: variazioni alleliche con frequenza $>1\%$

Normal Distribution



Polymorphic Distribution



From Pratt WB, Taylor P. Fig 7-5b

Fattori genetici

- enzimi farmaco-metabolizzanti (attività aumentata o diminuita)
- recettori del farmaco
- proteina bersaglio del farmaco

1: J Am Med Assoc. 1957 Oct 19;165(7):835-7.

[Related Articles, Links](#)

Drug reactions enzymes, and biochemical genetics.

MOTULSKY AG.

PMID: 13462859 [PubMed - OLDMEDLINE for Pre1966]

POLIMORFISMO GENETICO

```
graph TD; A[POLIMORFISMO GENETICO] --> B[Farmacocinetica]; A --> C[Farmacodinamica];
```

Farmacocinetica

- **Trasportatori**
- **Legame plasma-proteine**
- **Metabolismo**

Farmacodinamica

- **Recettori**
- **Canali ionici**
- **Enzimi**
- **Molecole immuni**

Reazioni avverse a farmaci

Table 1. Pharmacogenomic Biomarkers as Predictors of Adverse Drug Reactions.

Gene or Allele	Relevant Drug	Specificity of Biomarker	Percent of Patients with an Adverse Reaction to Drug*
<i>TPMT</i> (mutant)	6-Mercaptopurines	Very good	1–10
UGT1A1*28	Irinotecan	Good	30–40
<i>CYP2C9</i> and <i>VKORC1</i>	Warfarin†	Good	5–40
<i>CYP2D6</i> (mutant)	Tricyclic anti-depressants	Relatively good	5–7
HLA-B*5701	Abacavir	Very good	5–8
HLA-B*1502	Carbamazepine	Very good	10
HLA-DRB1*07 and DQA1*02	Ximelagatran	Good	5–7

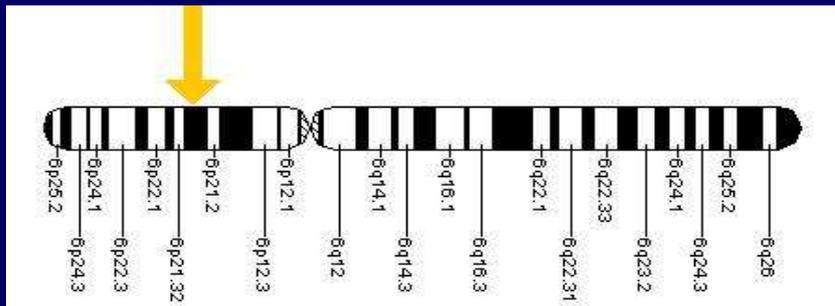
* Percentages are of affected whites except that for HLA-B*1502, which is the percentage of affected Asians.

† Carriage of the *CYP2C9* and *VKORC1* alleles affects warfarin dosing.

HLA e Abacavir®:

- analogo del nucleoside guanosina, inibitore della trascrittasi inversa.
- buona efficacia
- eccellente sicurezza a lungo termine
- reazione di ipersensibilità (HSR) al farmaco riscontrata nel 5% dei pazienti

- Fattori genetici sono stati riportati essere associati con il rischio di ipersensibilità di ABV
- Alcune varianti alleliche di HLA-B sono correlate con un rischio aumentato di sviluppare alcune patologie o con un maggiore rischio di sviluppare reazioni avverse a certi farmaci



Il gene che codifica per HLA-B è situato sul cromosoma 6

- Principalmente HLA-B*5701 in soggetti caucasici ed ispanici. Anche le regioni HLA-DR7 e HLA-DQ32

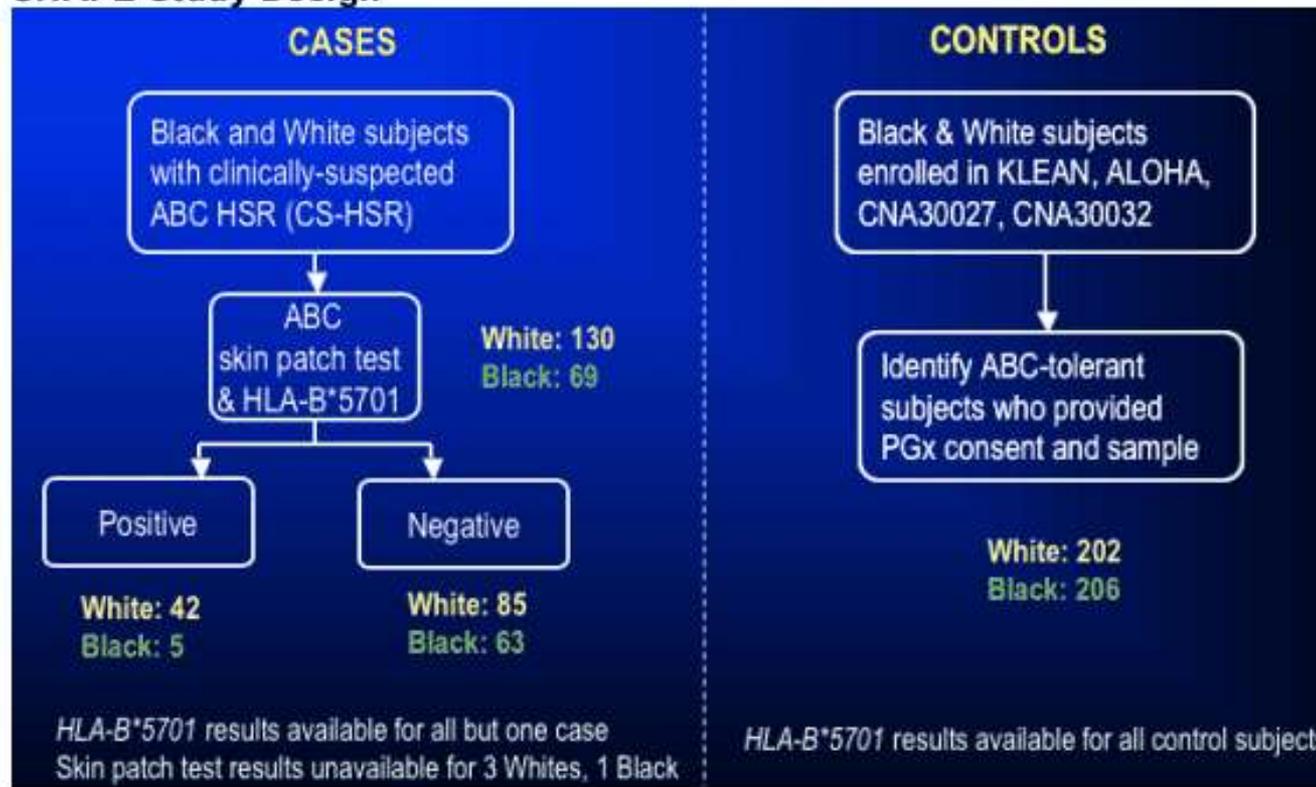
Abacavir Hypersensitivity and HLA Polymorphisms

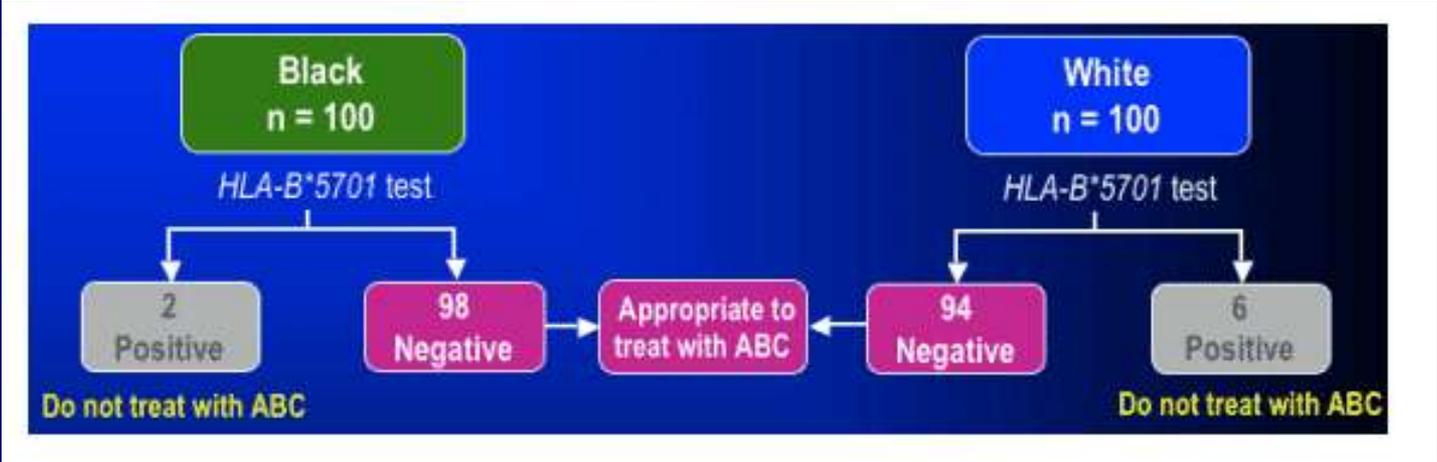
	Abacavir Hypersensitive	Abacavir Tolerant	OR
HLA-B 5701	14 (78%)	4 (2%)	117
HLA-DR7, HLA-DQ3	13 (72%)	6 (3%)	73
HLA-B 5701, HLA-DR7, HLA-DQ3	13 (72%)	0 (0%)	822

HLA = human leukocyte antigen; OR = odds ratio.

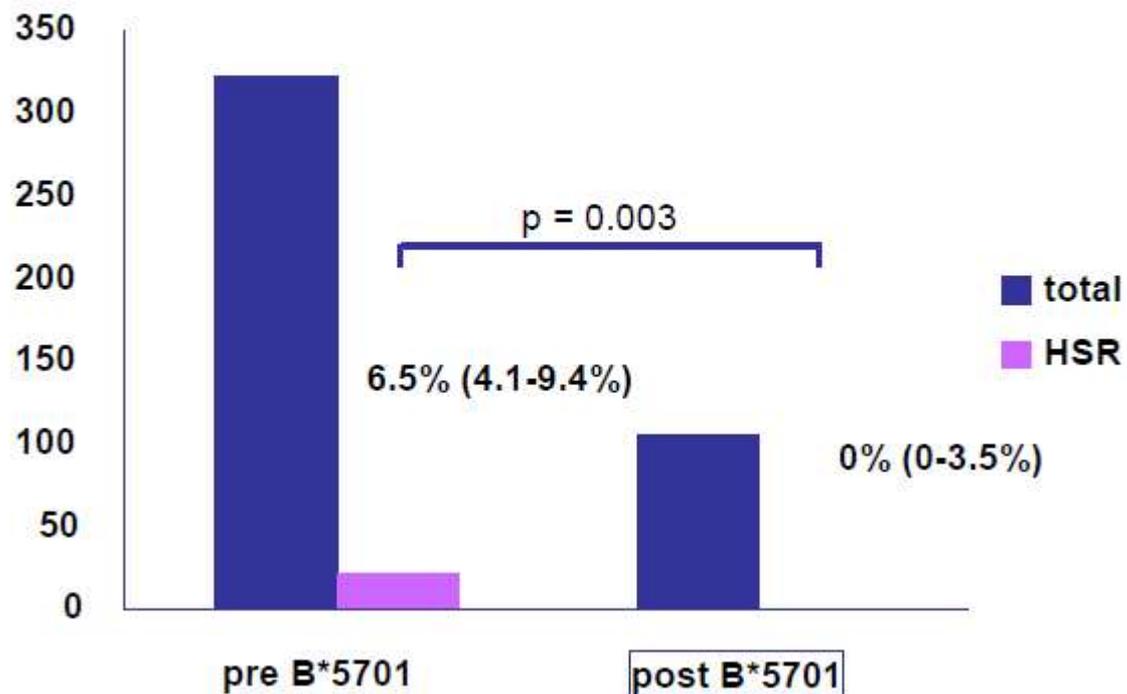
Mallal S, et al. *Lancet*. 2002;359:727-732.

SHAPE Study Design

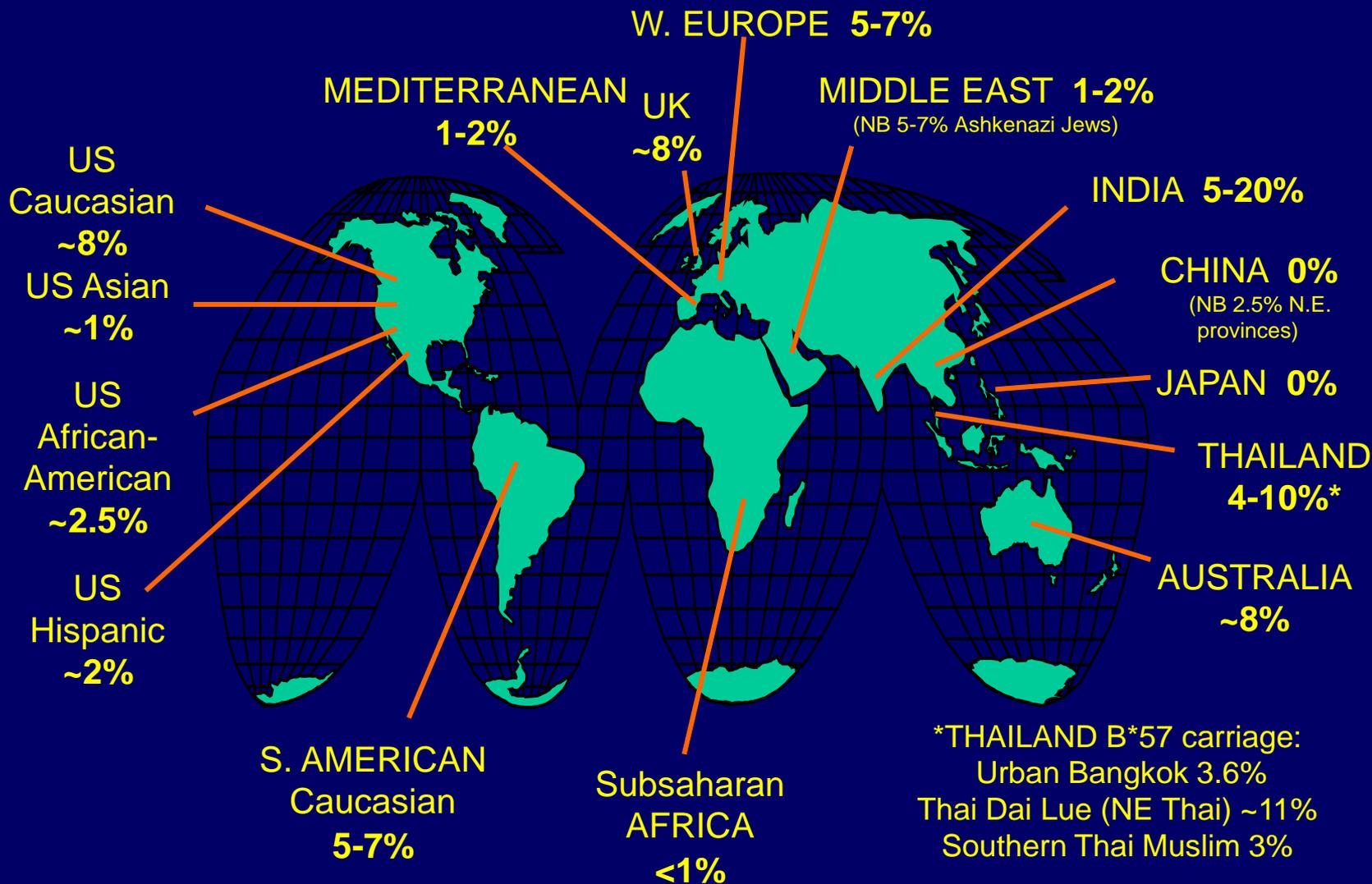




Pharmacogenetics of Abacavir Hypersensitivity: Translation into Clinical Practice (Brighton Clinic)



HLA-B*5701 carriage frequency



Perché?

Secondo l'ipotesi del ligando, il farmaco stesso nella sua forma originaria avrebbe un ruolo *diretto* nella reazione avversa legandosi esso stesso al sito recettoriale delle molecole HLA ed innescando, dopo processamento, l'attivazione dei T citotossici, la produzione di $\text{INF}\gamma$ e di ligandi Fas che estendono il processo apoptotico.

Questa è l'ipotesi ad oggi più accreditata e corroborata da studi di eluizione del peptide HLA-ristretto in soggetti con reazioni avverse.

HLA e Carbamazepina

- **antiepilettico**
- **nevralgie del trigemino**
- **disordini maniaco-depressivi**

- sindrome di Stevens-Johnson (SJS)

- sindrome di Lyell (o necrolisi epidermica tossica: TEN)

- caratterizzate da eritema, lesioni bollose, con aree di distacco dermo-epidermico e frequente interessamento delle mucose.



Reazioni avverse da Carbamazepina

- Popolazione Caucasica: bassa l'incidenza (1-6 ogni 10.000 nuovi utilizzatori di carbamazepina)
- Popolazione asiatica (Cinesi Han, Filippini, Indonesiani, Malesiani, Taiwanesi, Indiani) il rischio è 10 volte più alto.
- HLA-B*1502-mediata: presente nel 98,3% dei pazienti trattati e solo nel 4,2% dei pazienti trattati senza reazioni avverse
- L'ipotesi più accreditata a sostegno di questa associazione è che la molecola HLA-B*1502 sia funzionalmente coinvolta nella risposta CD8-mediata presentando, per affinità di legame, epitopi tossici del farmaco che a loro volta attivano la cascata citolitica.

- Negli USA circa il 4-5% della popolazione (12 milioni) è di origine asiatica, il 10% dei quali può essere HLA-B*1502

- Il tasso d'immigrazione asiatica aumenta anche in Italia, il rischio potenziale di morbidità gravi in individui HLA-B*1502 positivi trattati con carbamazepina è una realtà da non sottovalutare

- *Si raccomanda di sottoporre a screening per l'allele HLA-B*1502 i pazienti di origine asiatica prima di cominciare il trattamento con carbamazepina*

HLA B*1502 frequencies

	freq
Population	(%)
Philippines Ivatan	22.0
Taiwan Puyuma	18.0
China Guangxi Maonan	14.8
China Yunnan Lisu	12.3
Taiwan Tao	12.0
Singapore Chinese Han	11.6
China Guangzhou	11.0
Hong Kong Chinese	10.2
China Yunnan Nu	9.0
Singapore Riau Malay	8.4
Singapore Javanese Indonesians	8.2
Thailand (3)	8.2
China South Han	7.1
Singapore Thai	6.1
India Khandesh Pawra	6.0
Taiwan Minnan pop 1	5.9
Singapore Chinese	5.7

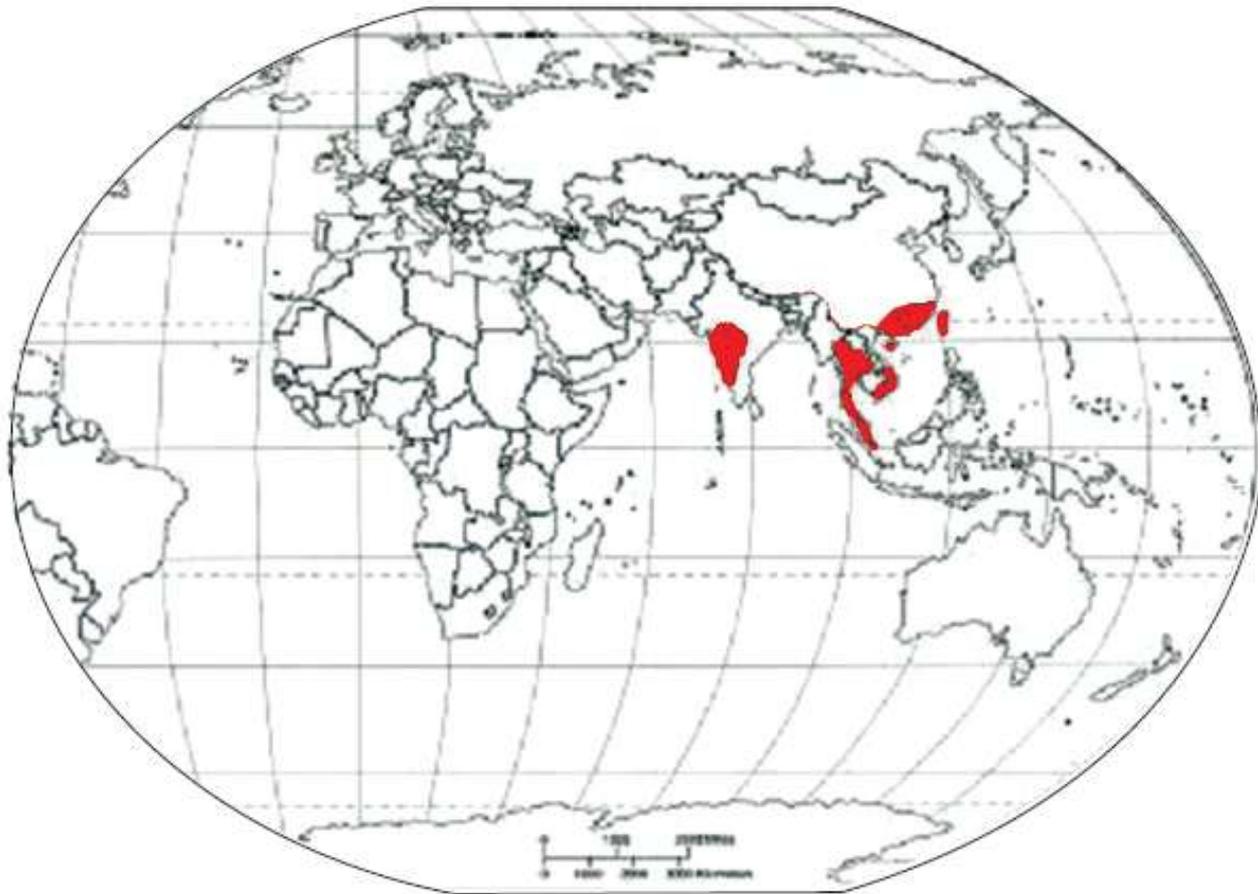


Figure 1: Area with high prevalence of HLA B*1502 (>5%), indicated as grey.

DIABETE MELLITO DI TIPO 2

- Trattamenti farmaceutici classici e più innovativi che intervengono

→ stimolando la secrezione di insulina da parte della cellula pancreatico

→ aumentando la sensibilità all'insulina

Gene del substrato 1 del recettore dell'insulina (IRS-1)

- Polimorfismo nel gene IRS1 : **Gly972Arg** che in alcune popolazioni (italiane, francesi) è più frequente nei diabetici di tipo 2 rispetto ai normali
- in pratica questo polimorfismo contribuisce al fenotipo di insulino-resistenza (contribuendo all'insuccesso di alcune specifiche terapie)
- questo polimorfismo a livello molecolare altera il legame tra il substrato IRS1 e altre molecole che mediano l'effetto finale dell'insulina

Frequenza del polimorfismo Gly972Arg in diverse popolazioni

gruppo etnico	individui normali	affetti da diabete di tipo 2
francesi	6,9%	11,2%
italiani	12,5%	22,5%
giapponesi	4,3%	5%
statunitensi	6,7%	5,7%
afroamericani	11,6%	12,2%



Education: Teaching pharmacogenomics to prepare future physicians and researchers for personalized medicine

David Gurwitz¹, Abraham Weizman² and Moshe Rehavi³

¹Department of Human Genetics and Molecular Medicine, Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, Tel-Aviv 69978, Israel

²Felsenstein Medical Research Center, Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, Tel-Aviv 69978, Israel

³Department of Physiology and Pharmacology, Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, Tel-Aviv 69978, Israel



CONSENSUS ARTICLE

Pharmacogenomics Education: International Society of Pharmacogenomics Recommendations for Medical, Pharmaceutical, and Health Schools Deans of Education

D Gurwitz¹ JE Lunshof² G Dedoussis³
CS Flordellis⁴ U Fuhr⁵ J Kirchheiner⁵
J Licinio⁶ A Llerena⁷ VG Manolopoulos⁸
LJ Sheffield⁹ G Siest¹⁰ F Torricelli¹¹
V Vasilou¹² S Wong¹³

ABSTRACT

Pharmacogenomics would be instrumental for the realization of personalized medicine in coming decades. Efforts are evident to clarify the potential bioethical, societal, and legal implications of key pharmacogenomics-based technologies projected to be soon introduced into the core practice of

I PROGETTI IN CORSO

- **EUGRAGENE:** studia le basi genetiche delle reazioni avverse ai farmaci

www.eudragene.com

- **REGISCAR:** studia le reazioni cutanee severe da farmaco

www.gised.it

“Ecco la mia sequenza di DNA...” [New Yorker]



Siamo preparati?

Non ancora! Servono:

- Informazioni genetiche più precise
- Genotipizzazioni percorribili
- Formazione professionale
- Definire gli aspetti etici

Nel frattempo, dovremmo
approfondire la sicurezza dei
farmaci :
Questo è più realistico