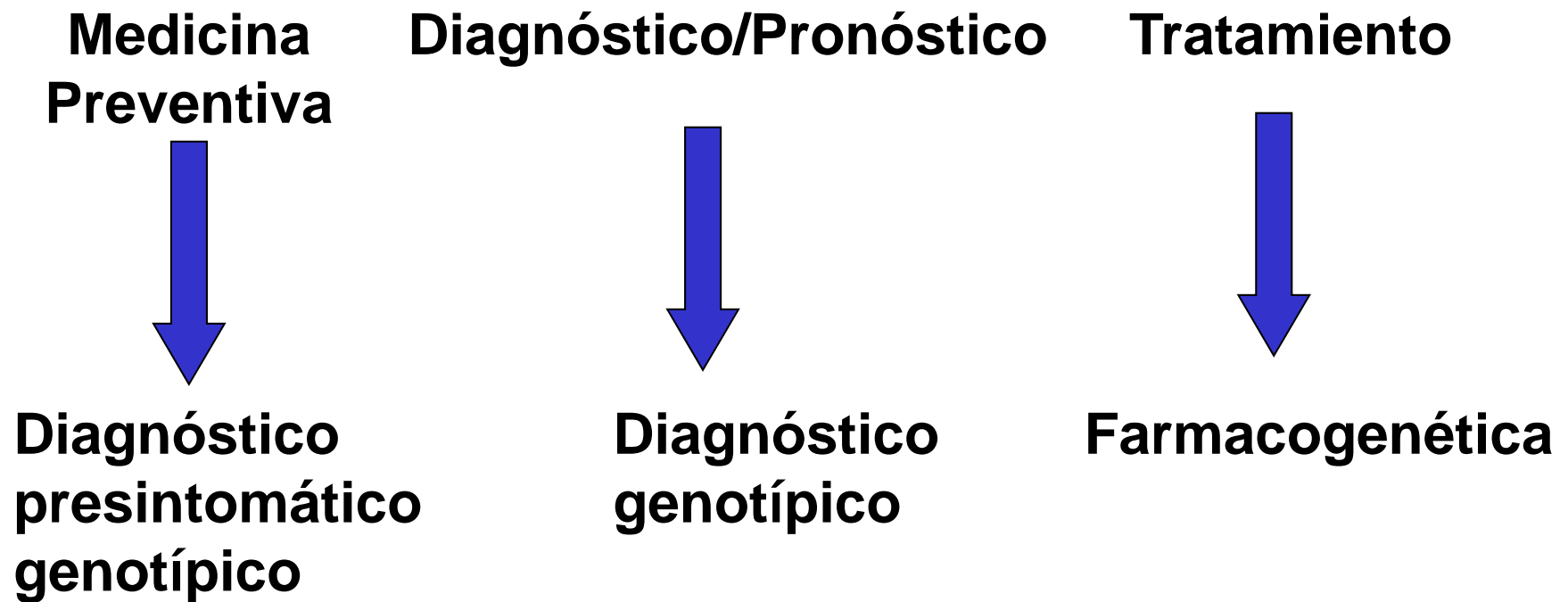


INTRODUCCION A LA FARMACOGENETICA



Montserrat Baiget
Noviembre 2011

PROCESO ASISTENCIAL EN LA MEDICINA GENOMICA



Definiciones

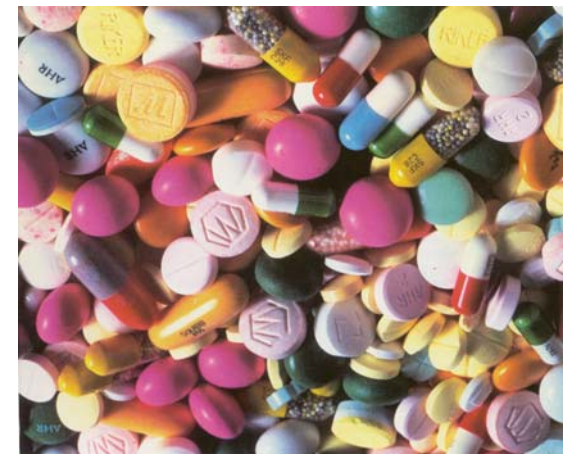
EMA (European Medicines Agency)

Genomic biomarker: a measurable DNA or RNA characteristic

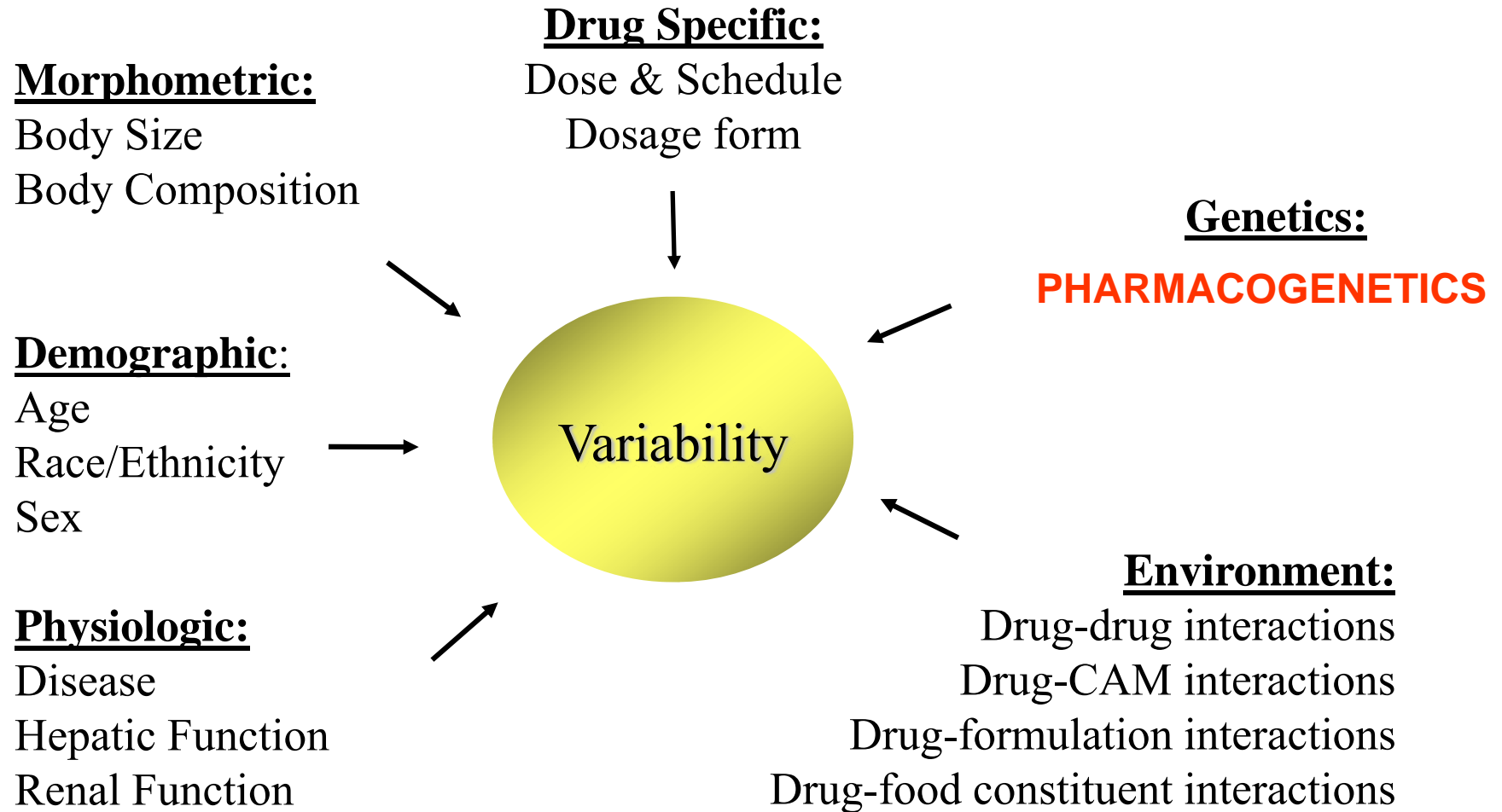
that is an indicator of normal biologic processes, pathogenic processes and/or response to therapeutic or other intervention.

Pharmacogenomics (PGx): the investigation of variations of DNA and RNA characteristics as related to drug response.

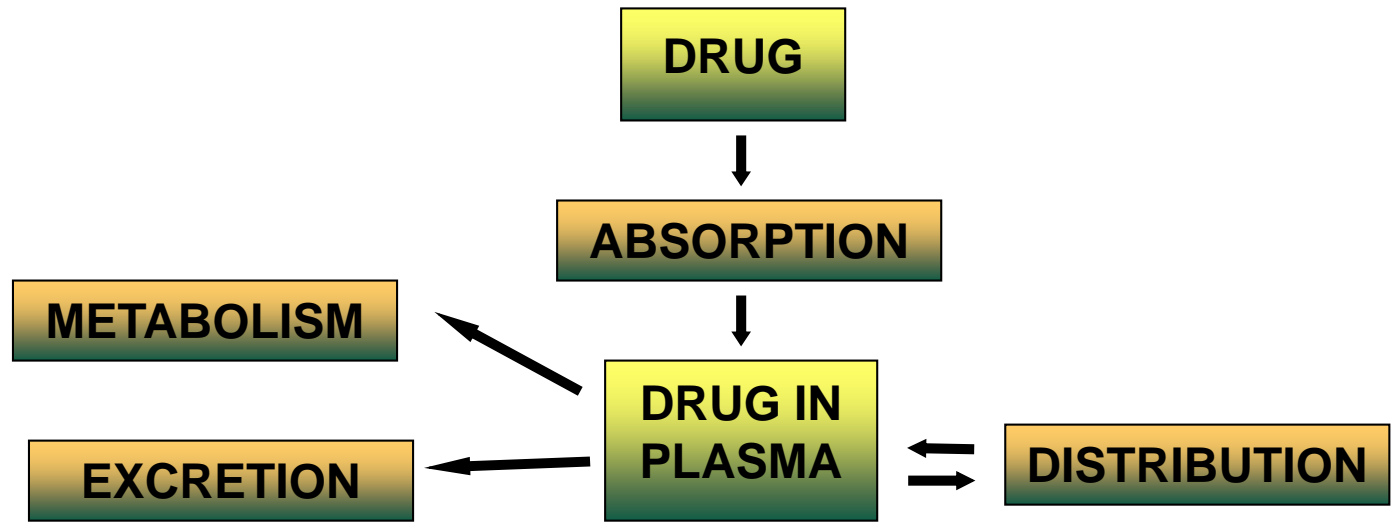
Pharmacogenetics (PGt): the investigation of the influence of variations in DNA sequence on drug response.



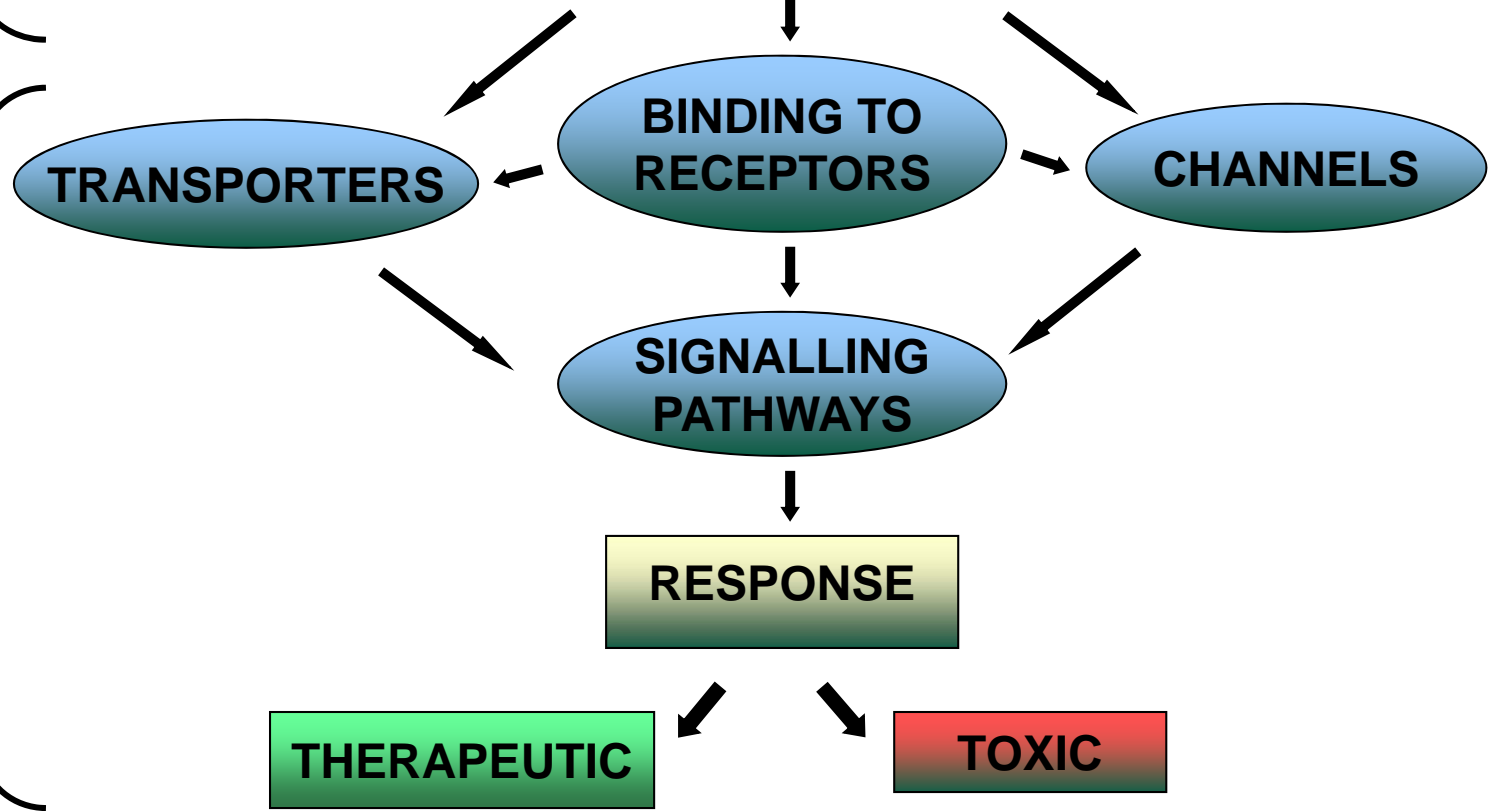
Sources of Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Variability



Pharmacokinetic pathway



Pharmacodynamic pathway



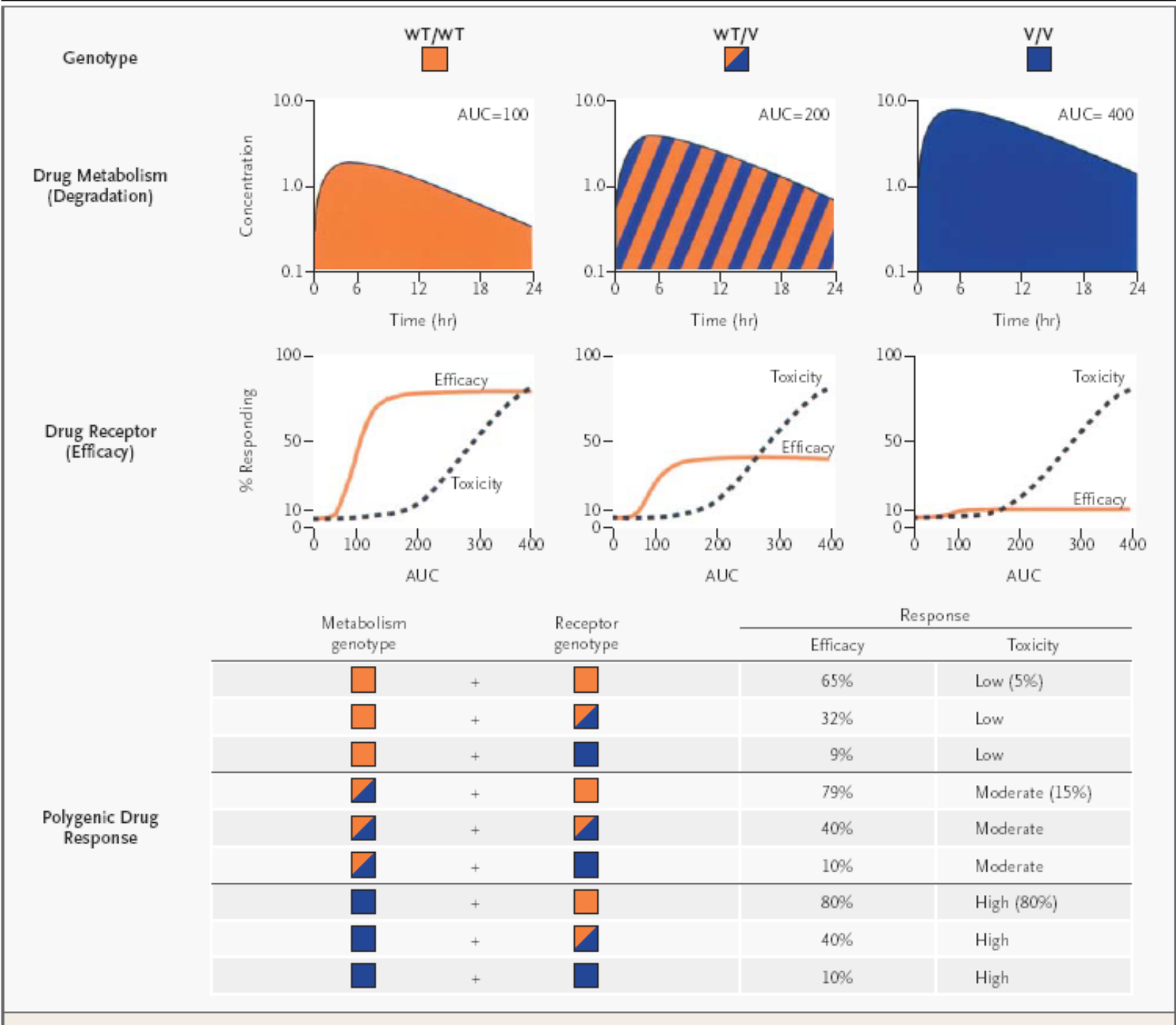
Pharmacogenetics

Implications of polymorphisms on Pharmacokinetics

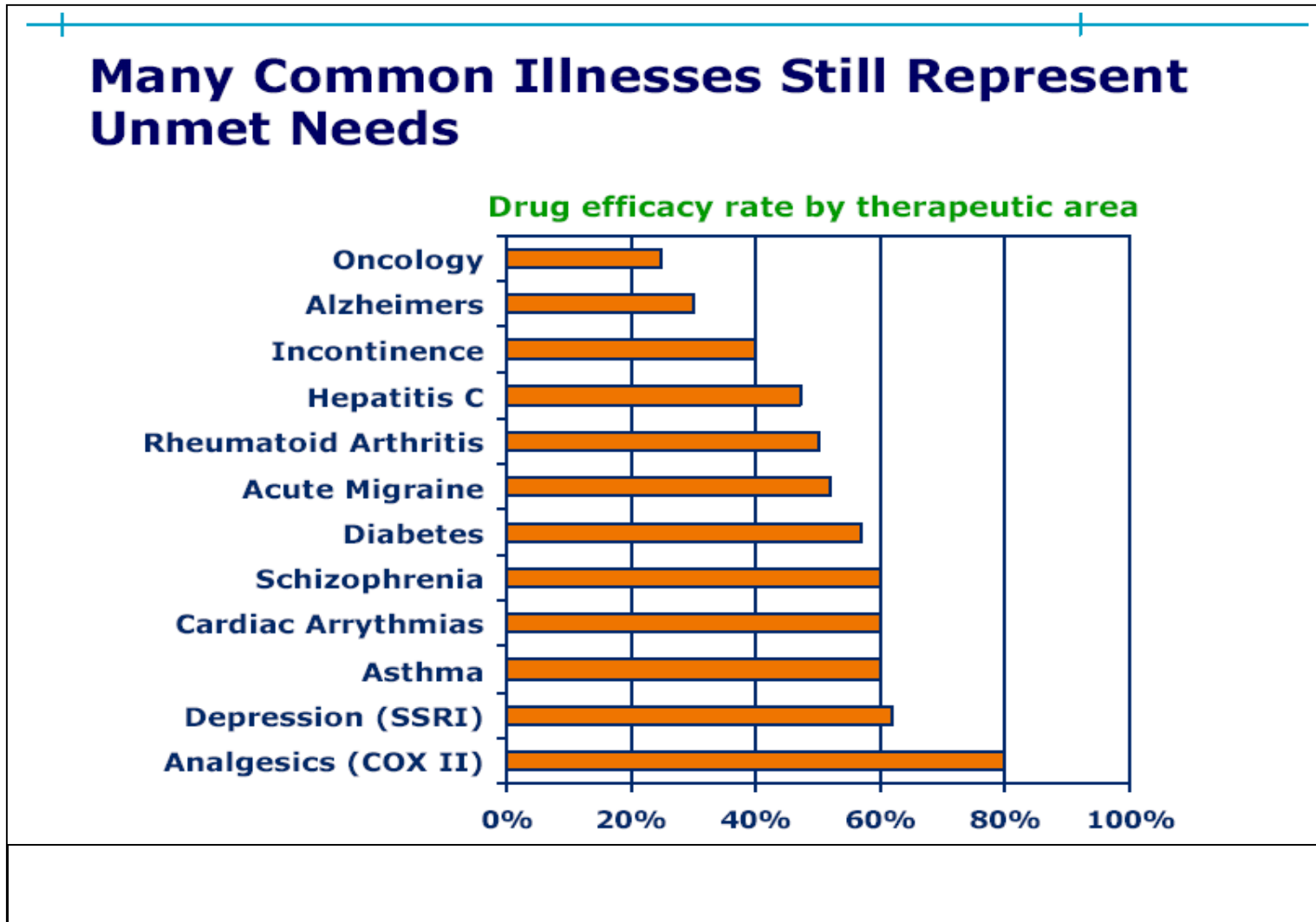
- Drug Absorption
- Drug Distribution
- Drug Elimination
- Drug Metabolism
- Drug Activation

Implications of polymorphisms on Drug Effect

- Receptors
- Target Proteins



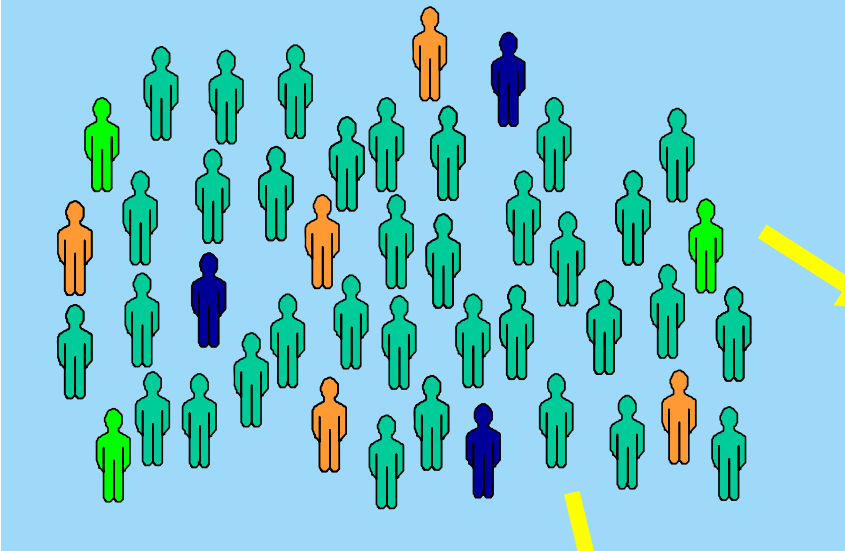
Limited therapeutic efficacy in many TAs



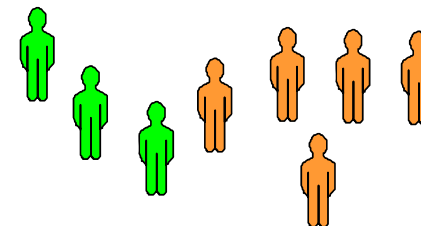
Impacto de Reacciones Adversas a los Fármacos (ADRs)

- Las ADRs suponen un gasto mínimo de 4 billones de dólares anuales al Sistema Sanitario de EE.UU sólo en costes por tratamiento directo.
- Las ADRs representan el 5% de las admisiones hospitalarias.
- Las ADRs incrementan la estancia hospitalaria en una media de 2 días, incrementando el coste en 2500 \$ por paciente.
- Las ADRs son la 4ª causa directa de muerte en EEUU (100,000 muertes /año)
- Las ADRs graves ocurren en un 6,7% de los pacientes hospitalizados.

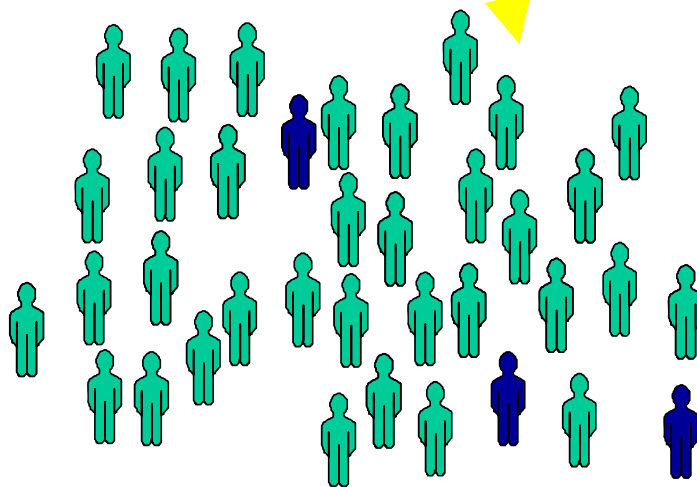
All patients with same diagnosis



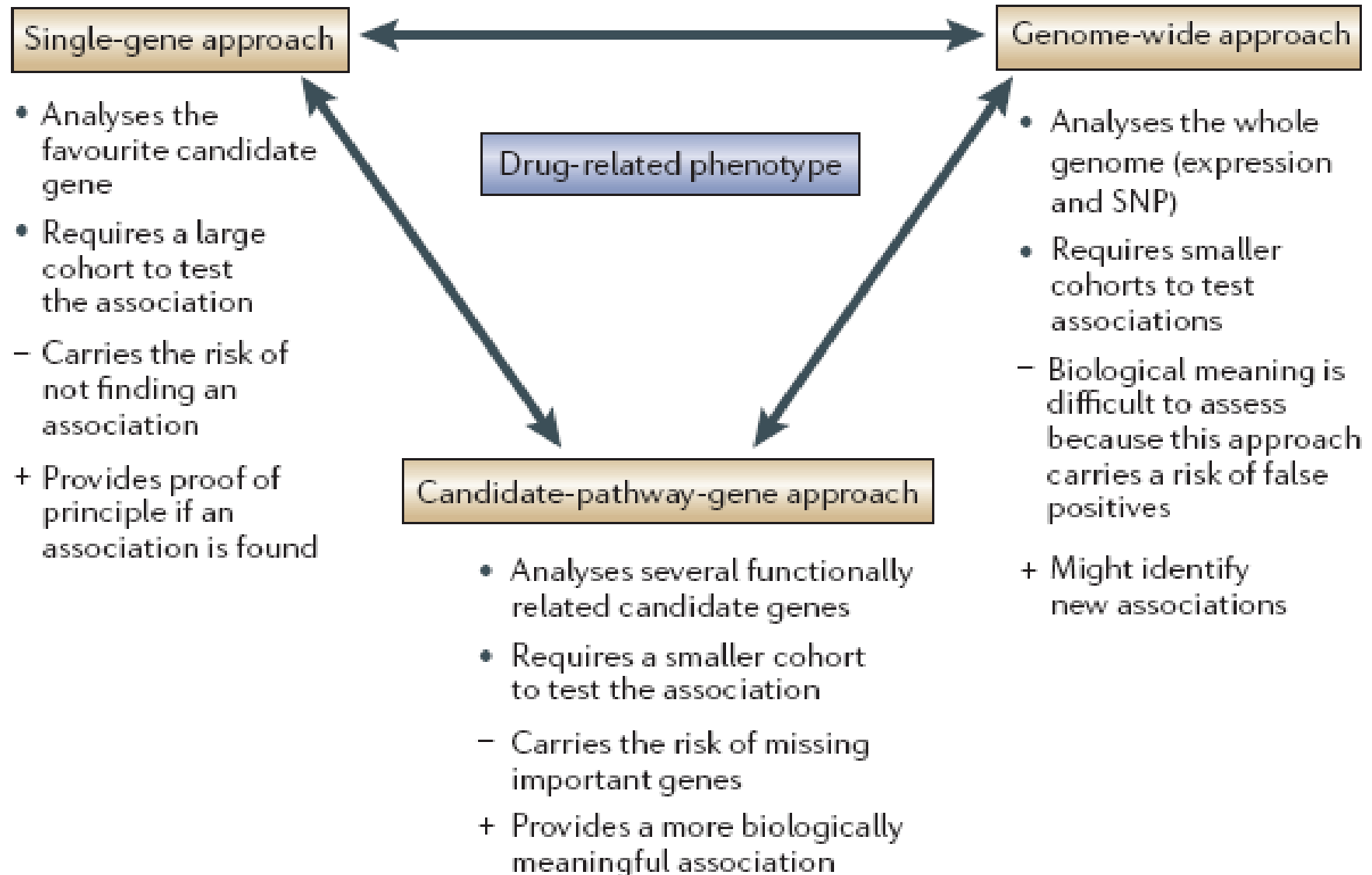
**Responders and
Patients not Experiencing
Severe Toxicity**



**Non-Responders and
Patients Experiencing
Severe Toxicity**



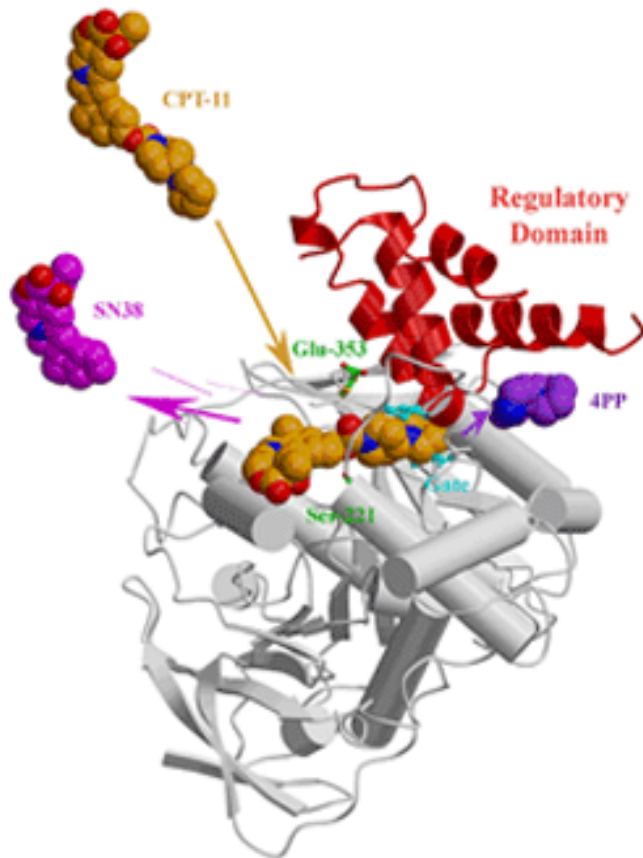
Estrategias de estudio en Farmacogenética



CPT11 / Irinotecan

Es un derivado semisintético de la camptotecina.

Su actividad antineoplásica se debe a su capacidad para inhibir la topoisomerasa I.



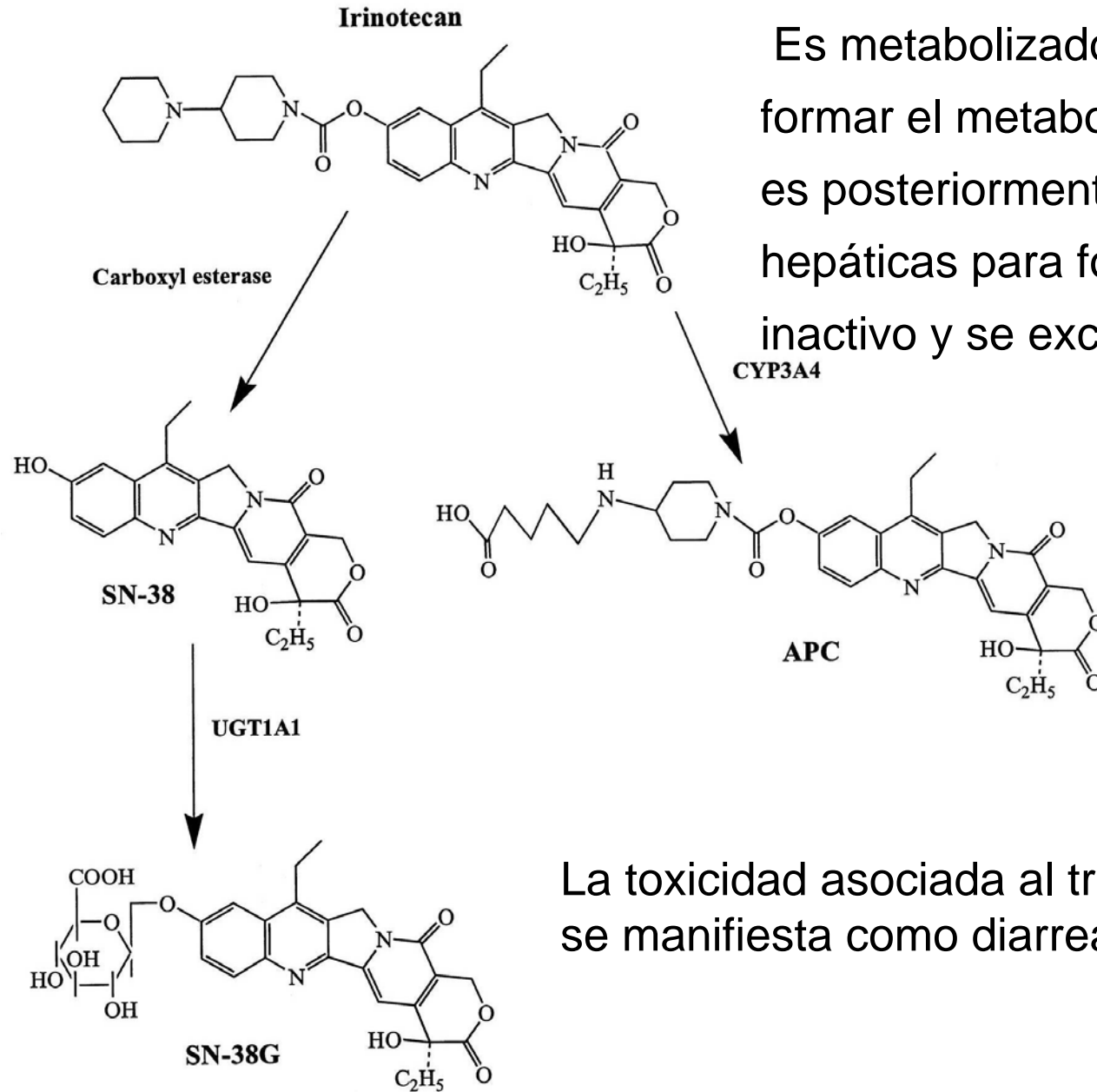
Forma farmacéutica: concentrado para solución para perfusión

- 40mg/2ml

- 100mg/5ml

(clorhidrato de irinotecan trihidratado)

Forma de administración: perfusión en una vena periférica o central



Es metabolizado por esterasas para formar el metabolito activo SN-38 que es posteriormente conjugado por UGTs hepáticas para formar SN-38G que es inactivo y se excreta por via biliar.

La toxicidad asociada al tratamiento con Irinotecan se manifiesta como diarrea y leucopenia.



Araki et al, 1993

Relationship between development of diarrhea and concentration of SN-38 in the intestine and plasma of athymic mice following intraperitoneal administration of CPT-11.



Gupta et al, 1994

Metabolic fate of irinotecan in humans: correlation of glucuronidation with diarrhea



Iyer L et al. 1998

“Genetic predisposition to the metabolism of Irinotecan”



UGT1A1 es la isoforma que interviene en la conjugación de SN-38.

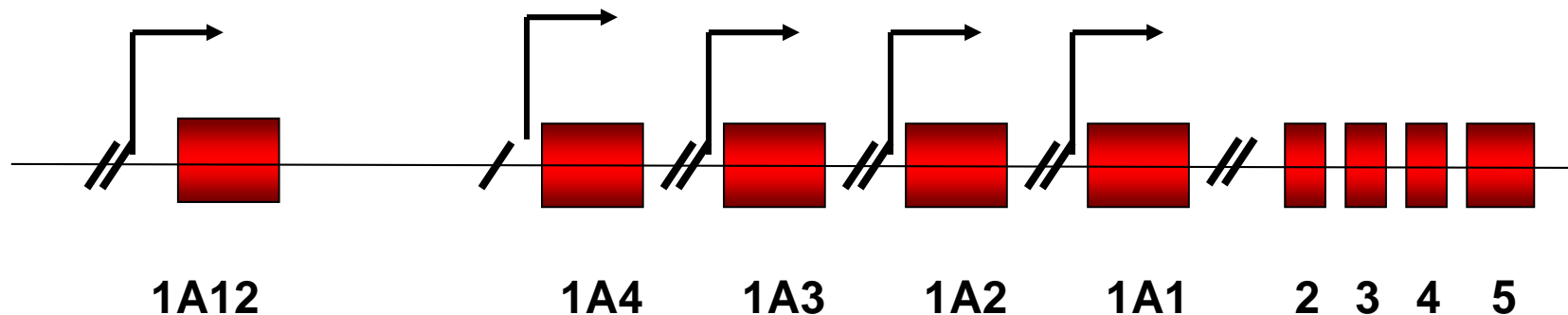
Estos efectos tóxicos se asocian con la acumulación de SN-38 (actividad UGT1A1 disminuida)

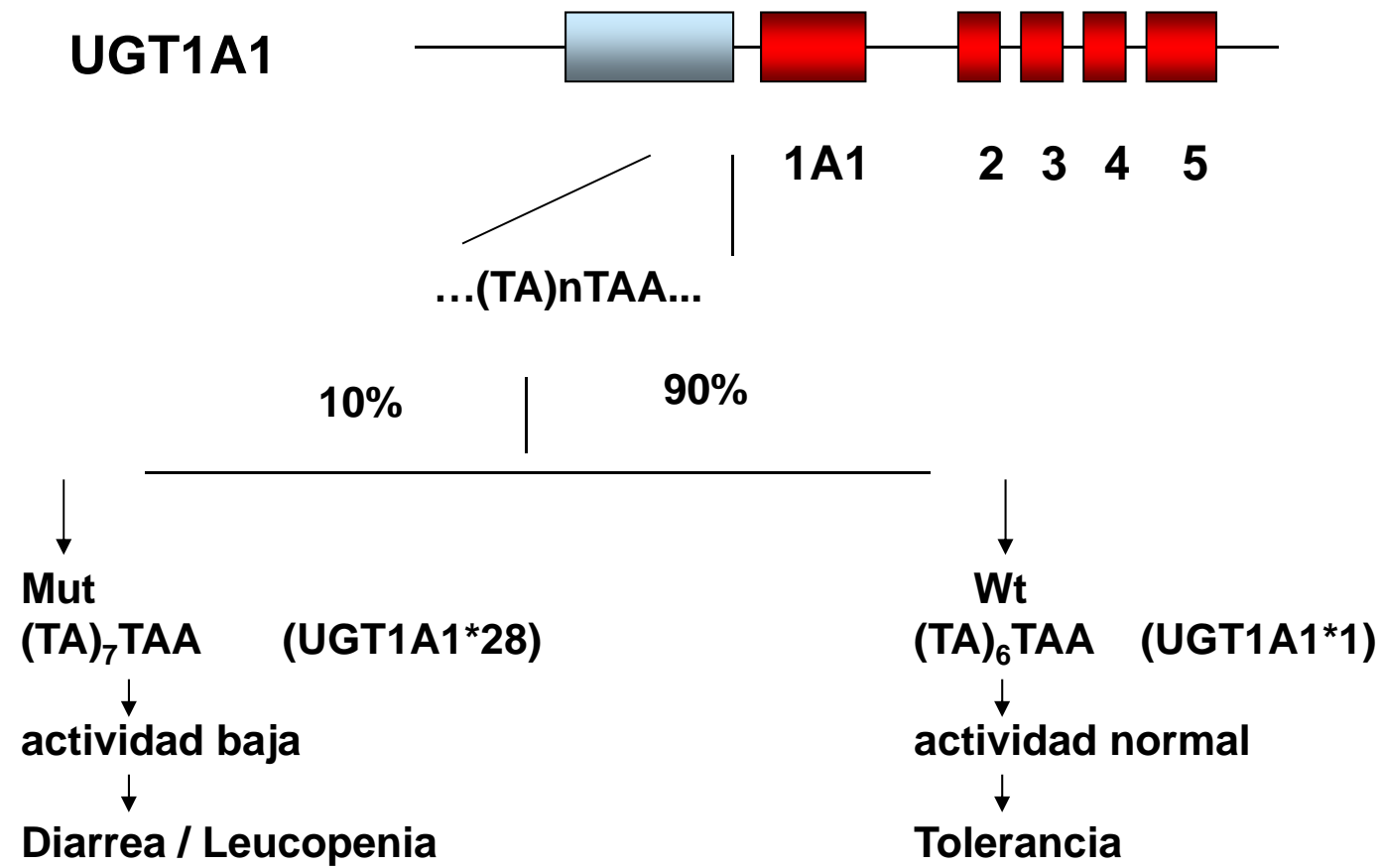
Los pacientes con una actividad UGT1A1 baja constituyen un grupo de riesgo frente a la administración de Irinotecan

UGTs: Uridin difosfato glucuronosil transferasas

Enzimas microsomales que catalizan la conjugación de ac.glucurónico con numerosos sustratos endógenos y exógenos.

- las UGTs humanas se clasifican en dos familias: UGT1 y UGT2.
- La subfamilia UGT1A engloba 12 isoformas: UGT1A1 - UGT1A12





Iyer L et al.
 Proc Ann Soc Clin Oncol 2000, 19:178A

“UGT1A1 promoter genotype correlates with pharmacokinetics of irinotecan”

UGT1A1 GENE VARIATIONS AND IRINOTECAN TREATMENT IN PATIENTS WITH METASTATIC COLORECTAL CANCER

E. Marcuello, A. Altes, A. Menoyo, E. del Río, M Gómez Pardo and M. Baiget.

British Journal of Cancer (2004), 91 (4): 678-682



Associations between UGT1A1*28 genotypes and toxicities

Genoytype	N	Asthenia	Diarrhoea	Hematological	Nausea	Mucositis	Infection
6/6	40	10 (25%)	7 (17%)	6 (15%)	5 (12%)	1 (3%)	6 (15%)
6/7	45	17 (38%)	15 (33%)	12 (27%)	10 (22%)	2 (4%)	2 (4%)
7/7	10	7 (70%)	7 (70%)	4 (40%)	2 (20%)	0 (0%)	0 (0%)
P	-	0,03	0,005	0,2	0,4	0,4	0,13

Noviembre 2004

FDA

Advisory Committee on Pharmaceutical Sciences

Se considera la asociación entre genotipo UGT1A1/ toxicidad inducida por CPT11 en 30 pacientes *28/*28 descritos en cuatro publicaciones:

Innocenti et al, 2004

Marcuello et al, 2004

Rouits et al, 2004

Ando et al, 2000

Se aconseja a Pfizer que incluya en la información del fármaco esta asociación con la recomendación de disminuir la dosis en los pacientes con genotipo *28/*28.

New label for Irinotecan, July 2005:

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Dosage in Patients with Reduced UGT1A1 Activity

When administered in combination with other agents, or as a single-agent, a reduction in the starting dose by at least one level of CAMPTOSAR should be considered for patients known to be homozygous for the UGT1A1*28 allele (See CLINICAL PHARMACOLOGY and WARNINGS). However, the precise dose reduction in this patient population is not known and subsequent dose modifications should be considered based on individual patient tolerance to treatment (see tables 10-13).

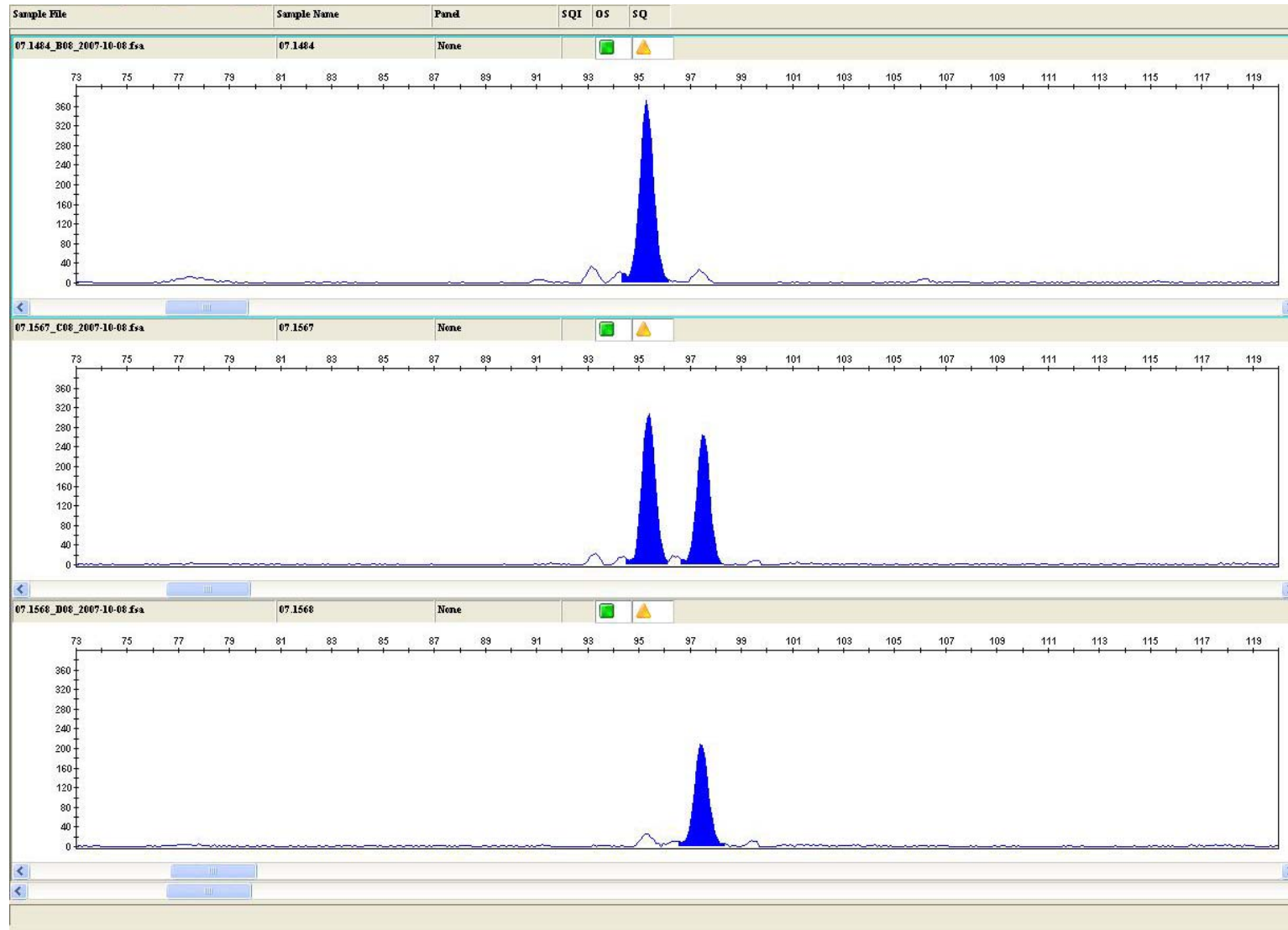
FDA approved test in December, 2005

We still do not know what to do with dose

Determinación del nº de repeticiones TA en la región promotora del gen UGT1A1

- A) PCR convencional con primer F marcado en 5' con el fluorocromo 6-FAM y primer R sin marcar.
- B) Desnaturalización del producto de PCR, adición del marcador de PM ROX500 y separación mediante electroforesis capilar (ABI PRISM 3100)
- C) Determinación del tamaño de los fragmentos generados mediante el programa GeneMapper 4.0 de Applied Biosystems

Determinación del nº de repeticiones TA en la región promotora del gen UGT1A1



Ensayo clínico de fase IV-I, abierto, para individualizar la dosis de irinotecan como tratamiento de primera y segunda línea del cáncer colorectal avanzado según los polimorfismos genéticos del UGT1A1 que presenta el paciente.

(DMM2/CPT/04)

Objetivos:

Principal: Determinar la dosis máxima tolerada de irinotecan en primera y segunda línea de cáncer colorectal avanzado en función del genotipo UGT1A1 del paciente.

Secundarios:

- Determinar el índice de respuesta para cada grupo de tratamiento
- Determinar el tiempo de progresión para cada grupo de tratamiento
- Determinar la duración de la respuesta para cada grupo de tratamiento
- Determinar la supervivencia para cada grupo de tratamiento

TOXICIDAD LIMITANTE DE DOSIS (TLD): La aparición durante el primer ciclo de tratamiento (4 semanas) de uno o más de los siguientes efectos secundarios:

- Neutropenia grado IV
- Trombocitopenia grado IV
- Neutropenia febril
- Sepsis concomitante con neutropenia grado III-IV
- Trombocitopenia sintomática (hemorragia)

DOSIS MAXIMA TOLERADA: Se alcanza cuando 2 de 3 ó 6 pacientes experimenten TLD.

DOSIS RECOMENDADA: Es el nivel de dosis inmediatamente inferior a la DMT.

ESCALADA DE DOSIS: Se incluyen 3 pacientes en cada nivel de dosis. Si ninguno de los 3 experimenta TLD, se incluyen 3 nuevos pacientes con el nivel de dosis superior. Si un paciente experimenta TLD, se amplía esta dosis a 3 nuevos pacientes. Si sólo uno de los 6 pacientes experimenta TLD, la siguiente cohorte de pacientes se trata con el nivel de dosis superior.

Pauta de primera línea

- TA6 / TA6
 - Nivel 1: 180 mg/m²/ bisemanal
 - Nivel 2: 220 mg/m²/ bisemanal
 - Nivel 3: 260 mg/m²/ bisemanal
- TA6 / TA7
 - Nivel 1: 110 mg/m²/ bisemanal
 - Nivel 2: 125 mg/m²/ bisemanal
 - Nivel 3: 150 mg/m²/ bisemanal
 - Nivel 4: 180 mg/m²/ bisemanal
- TA7 / TA7
 - Nivel 1: 90 mg/m²/ bisemanal
 - Nivel 2: 110 mg/m²/ bisemanal
 - Nivel 3: 125 mg/m²/ bisemanal
 - Nivel 4: 150 mg/m²/ bisemanal

Pauta de segunda línea

- TA6 / TA6
 - Nivel 1: 350 mg/m²/ 3 semanas
 - Nivel 2: 425 mg/m²/ 3 semanas
 - Nivel 3: 500 mg/m²/ 3 semanas
- TA6 / TA7
 - Nivel 1: 210 mg/m²/ 3 semanas
 - Nivel 2: 250 mg/m²/ 3 semanas
 - Nivel 3: 300 mg/m²/ 3 semanas
 - Nivel 4: 350 mg/m²/ 3 semanas



Table 2. Dosis limiting toxicity (DLT)

	First line CT (n=42)		Second line CT (n=25)	
	N° of patients with DLT/ N° of patients	Irinotecan dosis	N° of patients with DLT/ N° of patients	Irinotecan dosis
TA6-TA6				
Level 1	0/3	180 mg/m ²	0/3	350 mg/m ²
Level 2	1/6	220 mg/m ²	3/8	425 mg/m ²
Level 3	1/12	260 mg/m ²	-	500 mg/m ²
TA6-TA7				
Level 1	0/3	110 mg/m ²	0/3	210 mg/m ²
Level 2	0/3	125 mg/m ²	1/6	250 mg/m ²
Level 3	0/3	150 mg/m ²	2/5	300 mg/m ²
Level 4	0/6	180 mg/m ²	-	350 mg/m ²
TA7-TA7				
Level 1	1/6	90 mg/m ²	-	-
Level 2	-	110 mg/m ²	-	-
Level 3	-	125 mg/m ²	-	-
Level 4	-	150 mg/m ²	-	-



The pharmacogenetics of Irinotecan (Irinogenetics)

Considerando que el 90% de los pacientes con CCR avanzado tienen genotipo UGT1A1 homocigoto normal o heterocigoto,

Evidenciamos la necesidad de realizar un nuevo ensayo clínico que contemple la administración de dosis más altas de irinotecan en estos casos, hasta alcanzar la dosis máxima tolerada y poder obtener la dosis recomendada en los grupos con dichos genotipos.

Sugerimos la conveniencia de someter a los pacientes con genotipo UGT1A1 homocigoto mutado a pautas quimioterápicas que no incluyan Irinotecan.



EC07/90232

Ensayo Clínico de fase IV/I para individualizar la dosis de irinotecan como tratamiento de primera y segunda línea del cáncer colorectal avanzado, según los polimorfismos del gen UGT1A1 que presenta el paciente

A Genotype-Directed Phase I-IV Dose Finding Study of Irinotecan in Combination with Fluorouracil/Leucovorin as First-line Treatment in Advanced Colorectal Cancer.

E Marcuello, D. Páez, L. Paré, J. Salazar, A. Sebio, E. del Rio, M. Baiget .

British Journal of Cancer 2011; 105(1):53-7.



	Irinotecan dose (mg/m2)*1/*1	Irinotecan dose (mg/m2)*1/*28	Irinotecan dose (mg/m2)*28/*28
Level 1	180	110	90
Level 2	220	125	130
Level 3	260	150	150 (DMT)
Level 4	300	180	
Level 5	340	220	
Level 6	390	260	
Level 7	450 (DMT)	300	
Level 8		340	
Level 9		390 (DMT)	

Results:

*1/*1 patients: Recommended dose was 390 mg/m²

*1/*28 patients: Recommended dose was 340 mg/m²

*28/*28 patients: Recommended dose was 130 mg/m²

Our results demonstrated that:

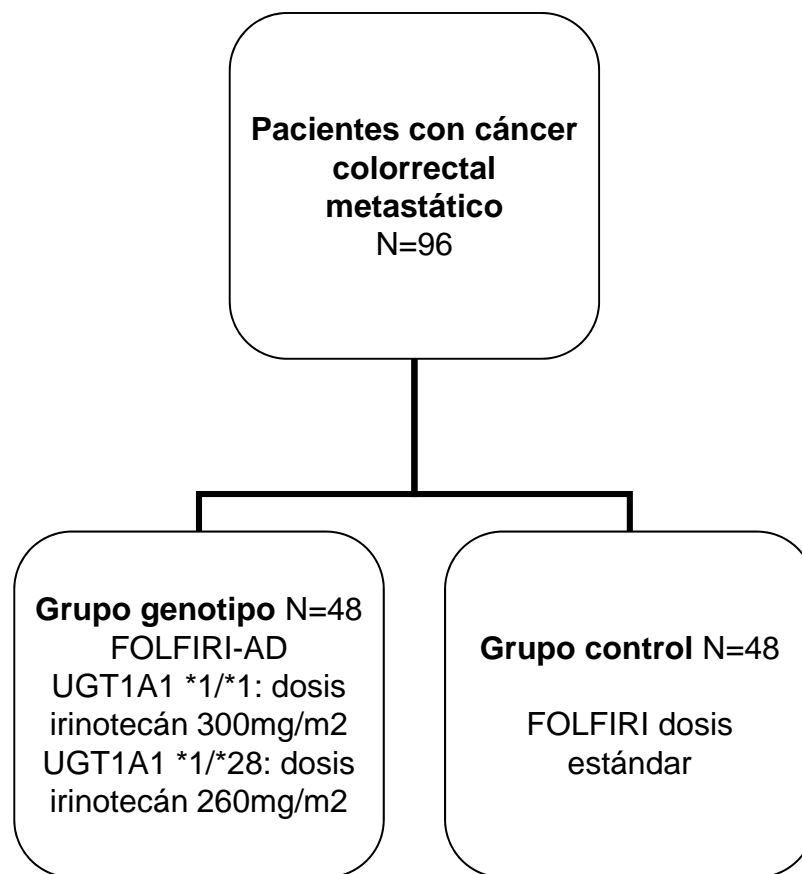
- i) the recommended dose of 180mg/m² for irinotecan in FOLFIRI is considerably lower than the dose that can be tolerated for patients with the UGT1A1 *1/*1 and *1/*28 genotypes.
- ii) the maximum tolerable dose (MTD) in patients with a high-risk UGT1A1 *28/*28 genotype is 30% lower than the standard dose of 180 mg/m².



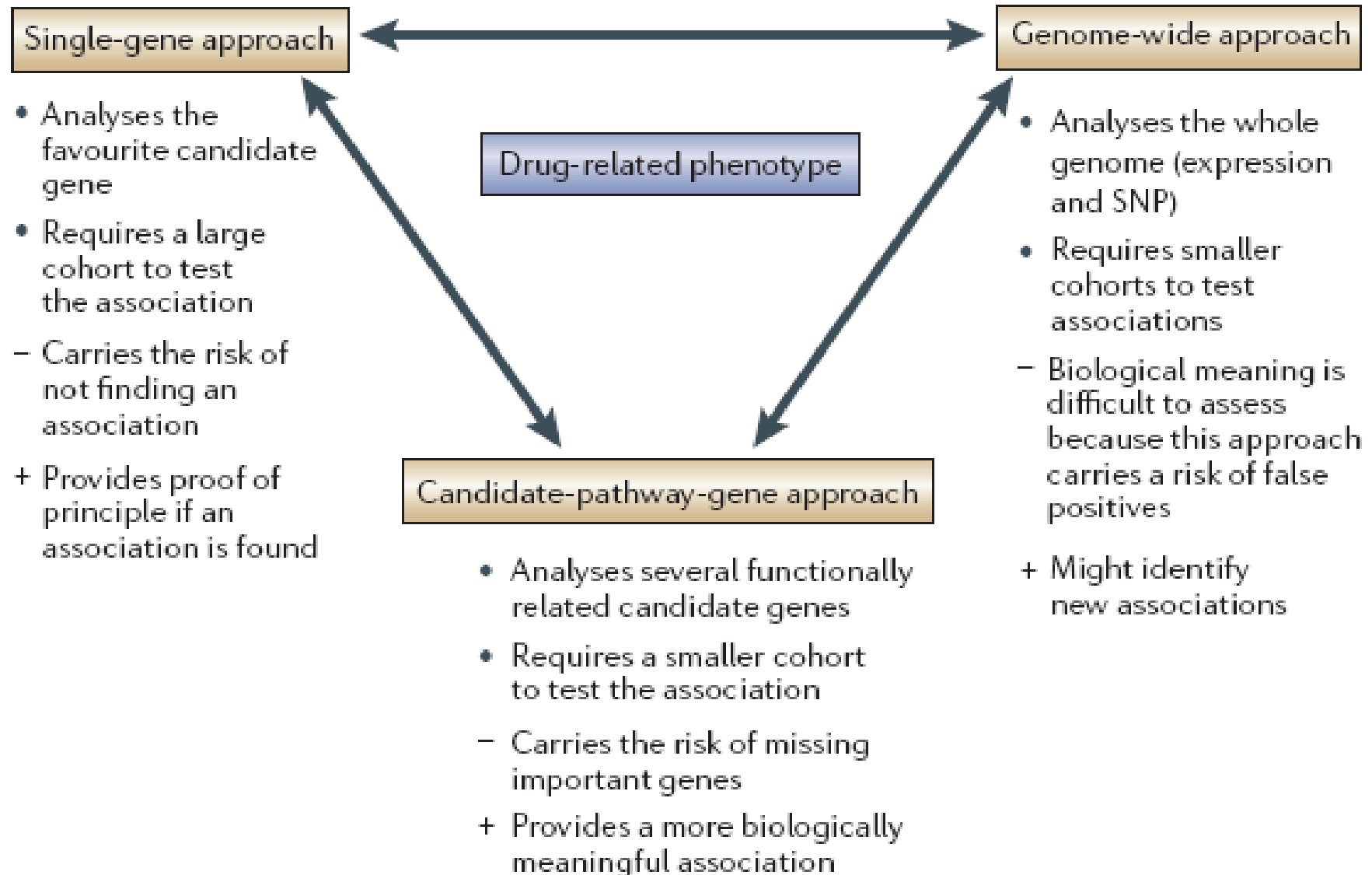
**MINISTERIO
DE SANIDAD
Y POLÍTICA SOCIAL**

Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios

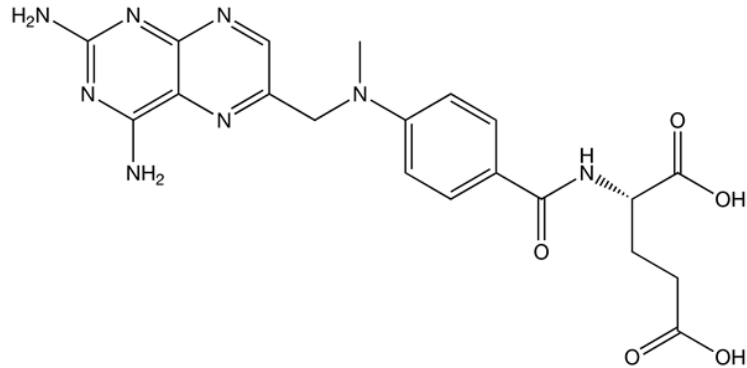
Estudio fase II randomizado para evaluar la eficacia y seguridad del esquema FOLFIRI con altas dosis de irinotecán (FOLFIRI-AD) en pacientes con cáncer colorrectal metastásico de acuerdo con el genotipo UGT1A 1.



Estrategias de estudio en Farmacogenética



Farmacogenética / Metotrexato



El **metotrexato** (MTX) es un medicamento usado en oncología, en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda y de patología autoinmune.

- admistración via oral.



- administración intravenosa, intramuscular e intratecal.



- administración subcutánea (jeringas precargadas)

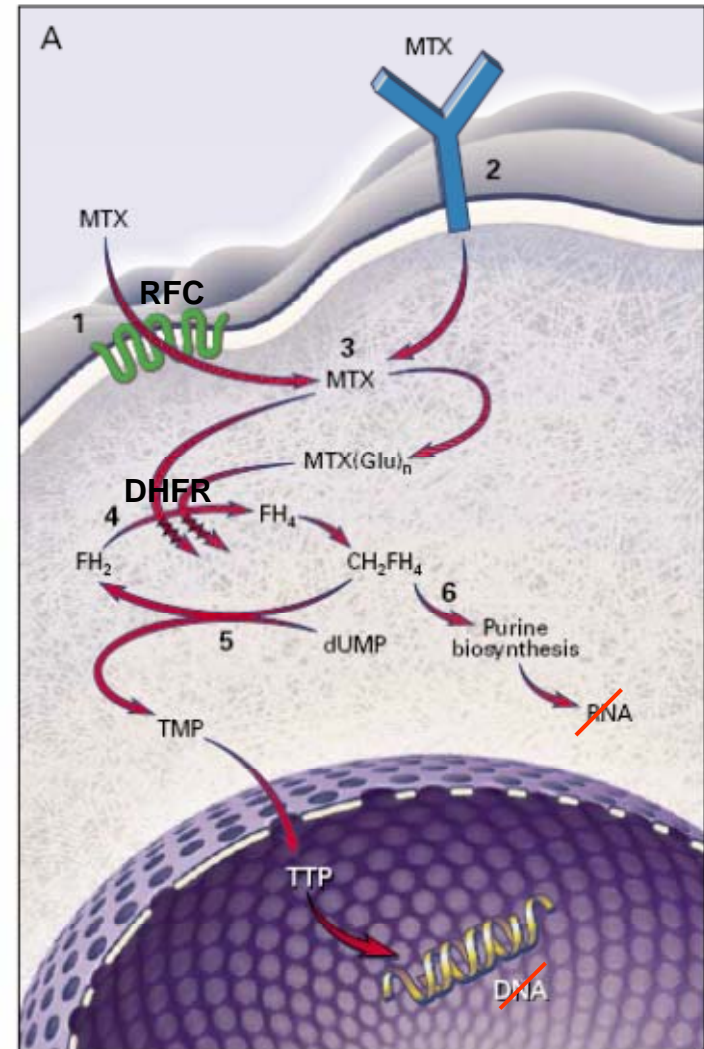


MTX enters the cell through the reduced folate carrier.

MTX is polyglutamated (Glu) by the enzyme folypolyglutamyl Synthase.

MTX and its polyglutamates inhibit the enzyme dihydrofolate reductase (DHFR), thereby blocking the conversion of dihydrofolate (FH₂) to tetrahydrofolate (FH₄).

As FH₄ stores are depleted, Thymidylate synthase (TMP) synthesis is reduced, which ultimately inhibits DNA synthesis.



GENE	POLYMORPHISM	SNP IDENTIFICATION
MTHFR	C677T A1298C	rs1801133 rs 1801131
RFC(SLC19A1)	A80G	rs1051266
TS	VNTR 28pb (3' region) C>G	
CCND1	A870G	rs603965
DHFR	C1610G/T C680A A317G 19pb ins/del (intron 1)	rs1650694 rs442767 rs408626

Pharmacogenomics J 2011 Jul 12. doi: 10.1038/tpj.2011.25. [Epub ahead of print]

Methotrexate consolidation treatment according to pharmacogenetics of *MTHFR* ameliorates event-free survival in childhood acute lymphoblastic leukaemia.

Salazar J, Altés A, Del Rio E, Estella J, Rives S, Tasso M, Navajas A, Molina J, VillaM, Vivanco JL, Torrent M, Baiget M, Badell I.

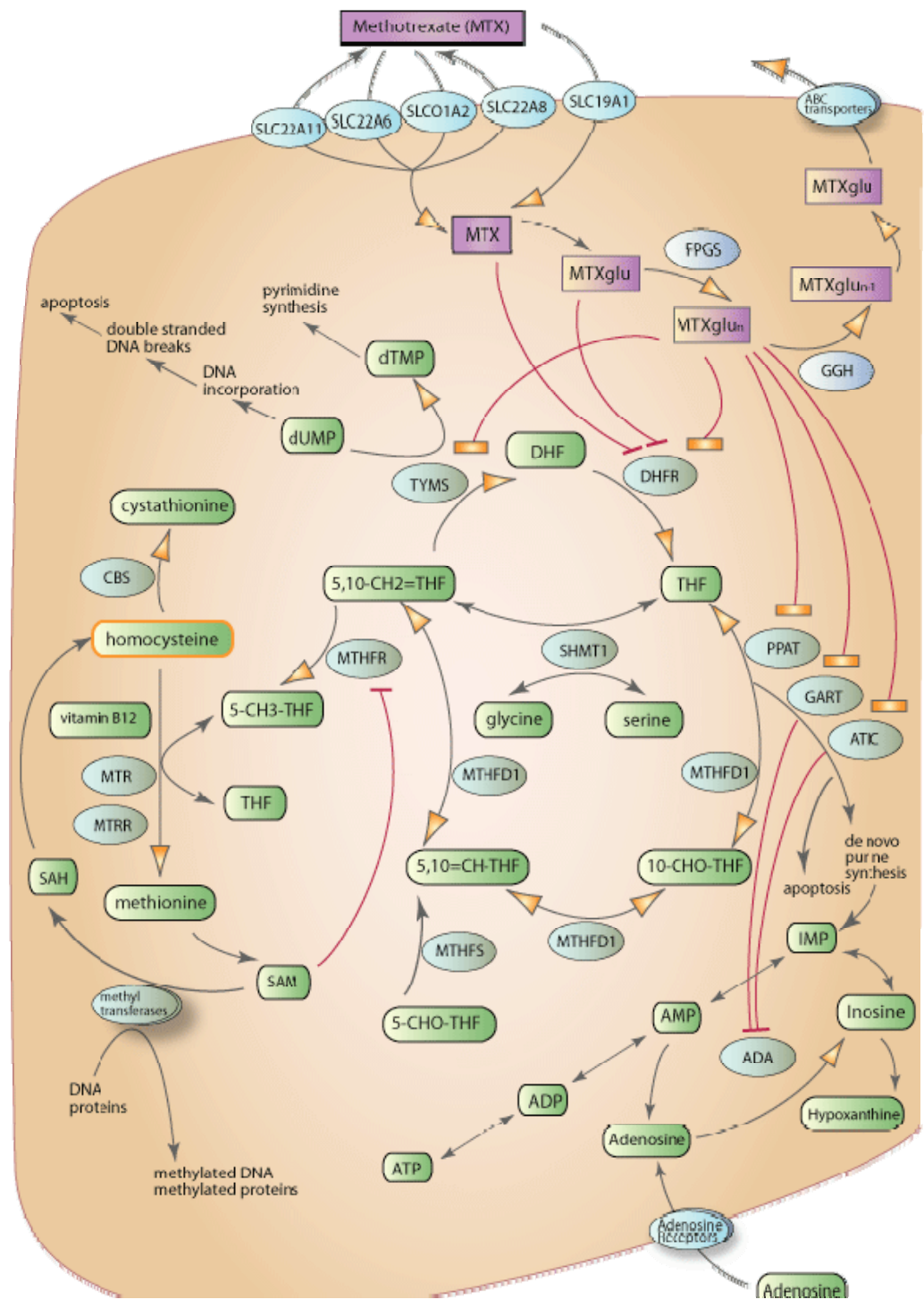
We investigated the pharmacogenetic role of polymorphisms in genes involved in methotrexate metabolism on therapy-related toxicity and survival.

We investigated the usefulness of the *MTHFR* genotype to increase the methotrexate dosage in the consolidation phase in 141 childhood ALL patients

Patients with a favourable *MTHFR* genotype (normal enzymatic activity) treated with methotrexate doses of 5 g/m² had a significantly lower-risk of suffering an event than patients with an unfavourable *MTHFR* genotype (reduced enzymatic activity) that were treated with the classical methotrexate dose of 3 g/m² (p=0.012).

Our results indicate that analysis of the *MTHFR* genotype is a useful tool to optimize methotrexate therapy in childhood patients with ALL.





Estrategias de estudio en Farmacogenética

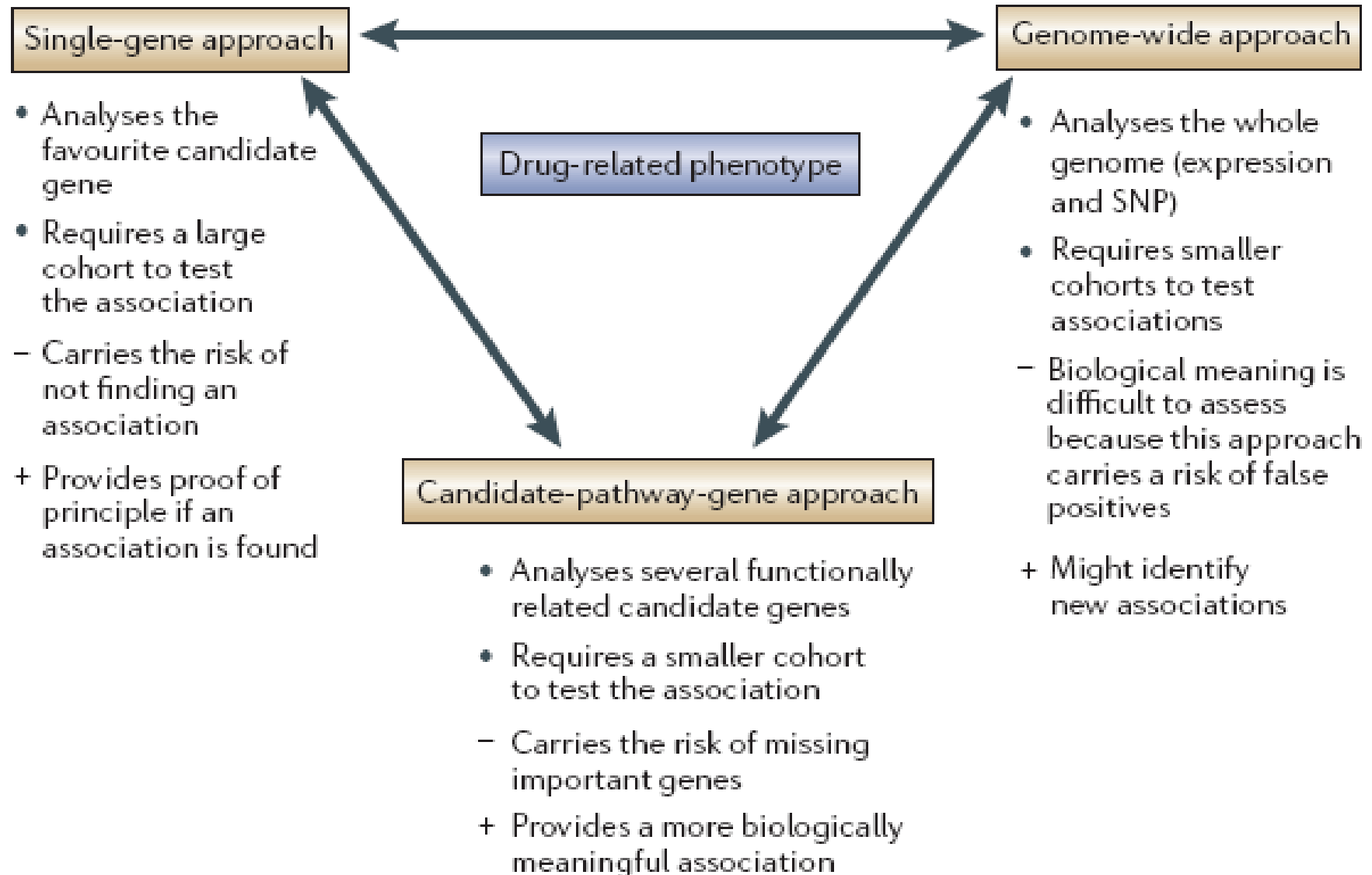


Table 1. Summary of published pharmacogenomic GWAS studies.

Pharmacological effect	GWAS sample (n)	Replication sample (n)		Genome-wide significance?	Top hit (SNP)	p-value	OR (95% CI)
Warfarin maintenance dose	181	374		Yes	<i>VKORC1</i> (rs10871454)	4.7×10^{-34}	–
Statin-induced myopathy	175	20,000		Yes	<i>SLCO1B1</i> (rs4363657)	4.1×10^{-9}	16.9 (4.7–61.1)
Elevation of serum ALAT during treatment with ximelagatran	204	26		No	<i>MHC-DQA1</i> (rs17426385)	7.3×10^{-8}	4.6 (2.2–9.9)
Efficacy of anti-TNF treatment in rheumatoid arthritis	89	0		No	<i>MAFB</i> (rs6028945)	2.0×10^{-7}	11.2 (2.3–108.1)
thiazide diuretic	389	0		No	Chr 12q15 (rs7297610)	2.4×10^{-7}	–
Development of jaw osteonecrosis after bisphosphonate in myeloma	87	0		No	<i>CYP2C8</i> (rs1934951)	1.1×10^{-6}	12.8 (3.7–43.5)
QT prolongation during iloperidone treatment of schizophrenia	183	0		No	<i>NUBPL</i> (rs7142881)	1.6×10^{-6}	–
Efficacy of methylphenidate in children with ADHD	187	0		No	Chr 22q13 (rs9627183)	3.0×10^{-6}	–
Neuroleptic-induced, treatment-resistant tardive dyskinesia	100 (50 TD ⁺)	172 (36 TD ⁺)		No	<i>SMYD3</i> (rs6426327)	1.0×10^{-5}	–
Efficacy of interferon- β therapy in multiple sclerosis	206	81		No	<i>HAPLN1</i> (rs4466137)	4.0×10^{-3}	–
Etoposide-induced secondary leukemia	182 (13 leukemic)	0		No	Multianalytic study implicates adhesion pathways in secondary leukemias	[12]	

IL28B in hepatitis C virus infection: translating pharmacogenomics into clinical practice

Three landmark genome-wide association studies (GWAS) published in 2009 identified the interleukin (IL) 28B gene locus as pivotal to the pathogenesis of hepatitis C virus (HCV) infection.

Polymorphisms near the IL28B gene not only predicted treatment-induced and spontaneous recovery from HCV infection, but they also explained, to some extent, the difference in response rates between Caucasians and African Americans to standard therapy with pegylated interferon and ribavirin.

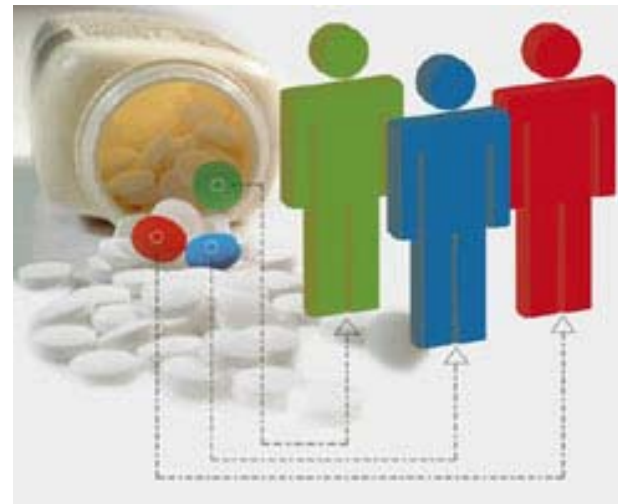


COMENTARIOS FINALES

En prácticamente todas las especialidades médicas y en casi todos los grupos de fármacos hay datos farmacogenéticos.

En, aproximadamente, el 25% de los fármacos se dispone de información farmacogenética: PharmGKB DATABASE

La atención se debería centrar en aquellos tratamientos de baja eficacia, elevado coste y/o altos efectos secundarios



IF THE DRUGS DO CAUSE
A PROBLEM THEN WE'VE
GOT SOME PILLS THAT
MIGHT HELP...

AND SOME OTHER PILLS
FOR THE SIDE EFFECTS OF
THE PILLS YOU TAKE FOR
THE PROBLEMS THE DRUGS
CAUSE...



search ID: forn488