

# La Farmacogenetica: serve a qualcosa?

## Basi Razionali dello Studio Genetico del Metabolismo dei Farmaci

Marcello Tonini  
Università degli Studi di Pavia



Simposio Congiunto SIF-SIGG  
Firenze, 29 Novembre 2007

# FARMACOGENETICA

Lo studio delle differenze individuali nella **sequenza del DNA** che sono correlate alla risposta ai farmaci

L'obiettivo è arrivare a sviluppare test farmacogenetici che permettano una prescrizione personalizzata del farmaco

**"Il farmaco giusto, al dosaggio giusto, al paziente giusto"**

# GENI E AMBIENTE DETERMINANO LA RISPOSTA AI FARMACI



**RISPOSTA INDIVIDUALE  
AL FARMACO**

■ - Ambiente  
■ - Geni

American Journal of Therapeutics 14, 488-498 (2007)

# **Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Crisis in the Elderly**

Ehab S. ELDesoky, MD, PhD

# Fattori che Influenzano la Farmacocinetica nell'Anziano

- ✓ Riduzione del volume di acqua corporea
- ✓ Aumento delle riserve di tessuto adiposo
- ✓ Riduzione della massa corporea magra
- ✓ Riduzione dei livelli di albumina serica
- ✓ Riduzione della funzionalità epatica
- ✓ Riduzione della funzionalità renale

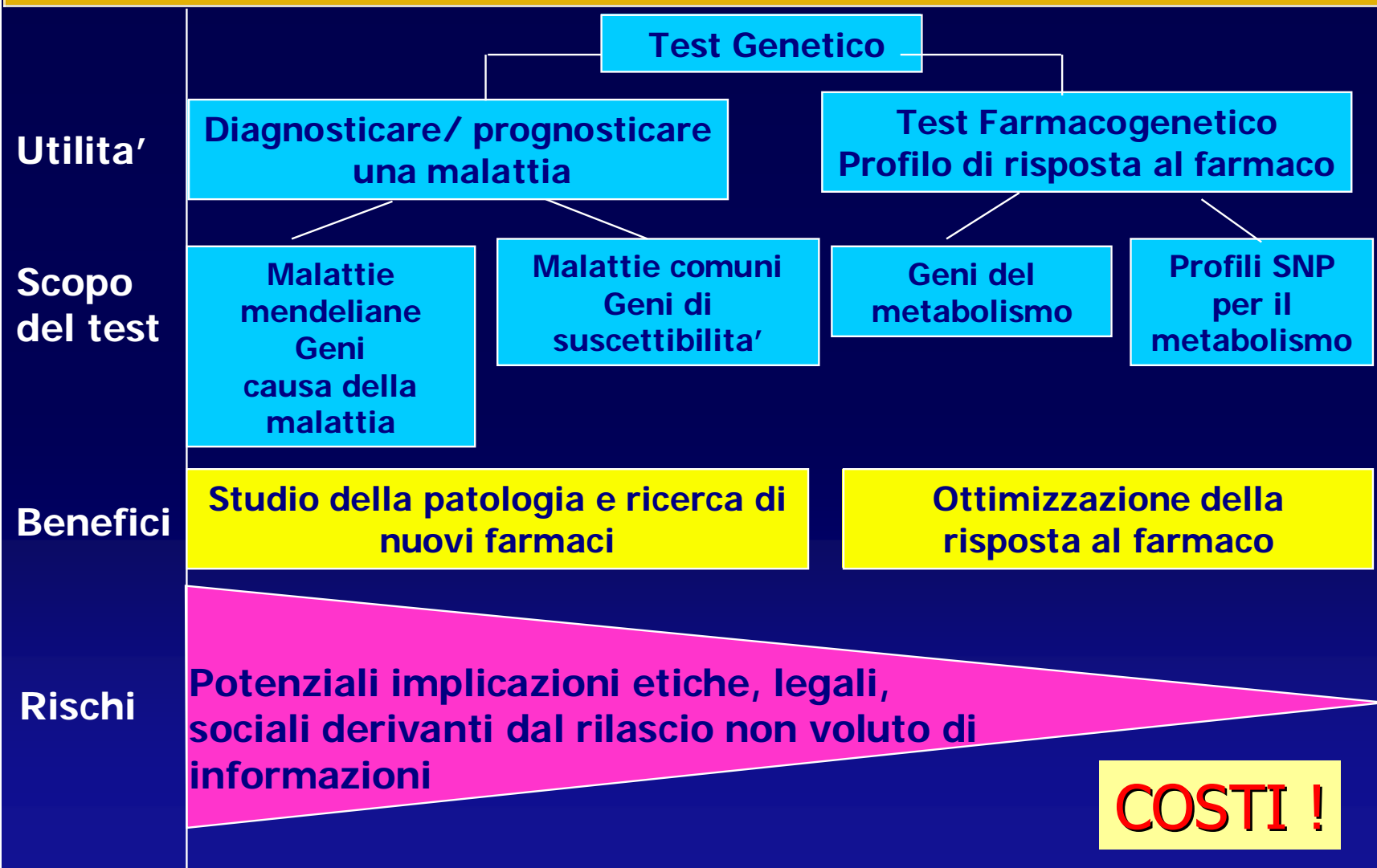
# Variabilità della Risposta Farmacologica e Terapia Personalizzata

Il Progetto Genoma Umano oltre a enfatizzare l'individualità umana nei riguardi della suscettibilità alle malattie e alla terapia, ha individuato nel **metabolismo dei farmaci** il fattore di impatto più rilevante su:

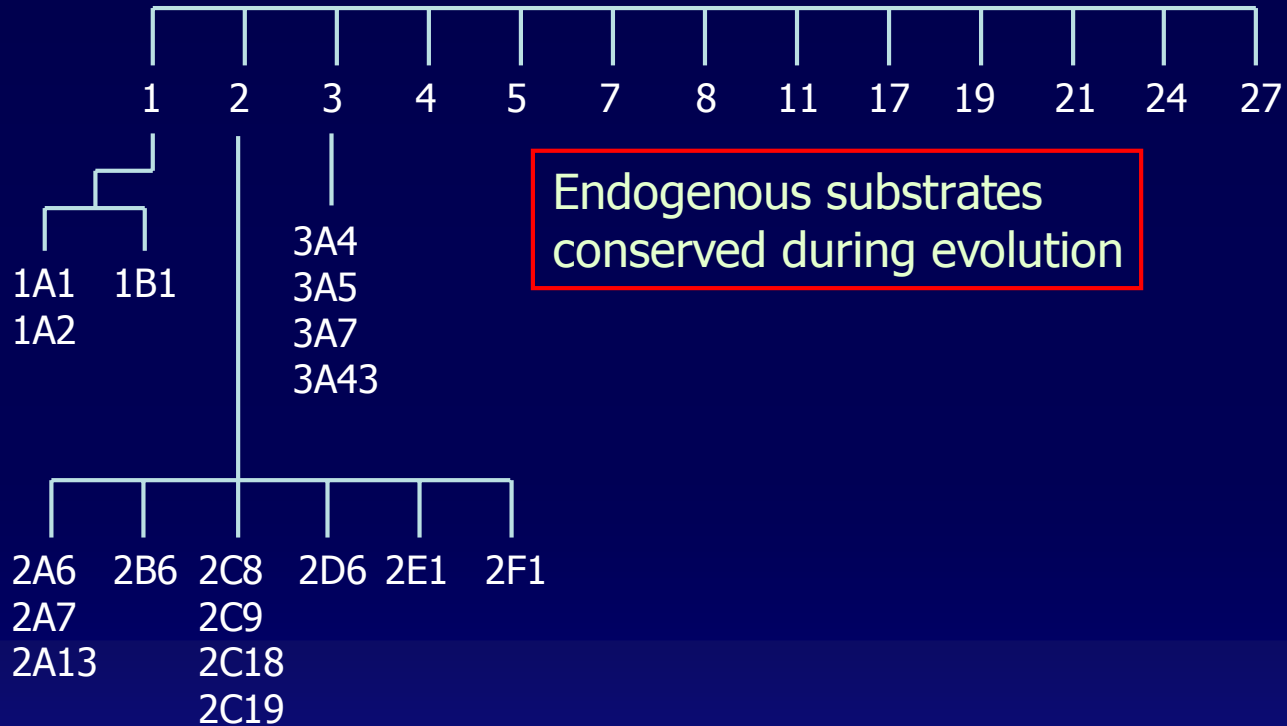
- *differenze interindividuali nell'esito clinico*
- *differenze interindividuali nell'insorgenza di reazioni avverse*
- *sviluppo di terapie personalizzate*

# TEST GENETICI E IMPLICAZIONI ETICHE

(Lancet 15 Aprile 2000, 1358-1361)



# Active P450 Genes in the Human Genome



# Approximate Incidence of the Major Pathways of Drug Elimination

---

Pathway	Incidence
	%
Renal unchanged	25
P450 metabolism	
CYP3A4	30
CYP2D6	20
CYP2C9/19	10
Glucuronidation	10
Other <sup>a</sup>	5

---

<sup>a</sup> Other includes acetylation, thiopurine methyltransferase, and dihydropyrimidine dehydrogenase.

# Polimorfismo degli enzimi del citocromo P450

Nel website del Karolinska Institutet è disponibile la nomenclatura per gli alleli polimorfici di: CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2A6, CYP2A13, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP2F2, CYP2R1, CYP2S1, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7, CYP3A43, CYP4B1, CYP5A1, CYP8A1, CYP21A2

(<http://www.imm.ki.se/cypalleles>)

(N.B. Le famiglie CYP1-3 sono responsabili del 70-80% dei processi metabolici di Fase I dei farmaci usati in clinica)

# Significato del Polimorfismo Genetico

Mutazioni nei geni CYP possono produrre isoforme con attività enzimatica assente, ridotta o maggiorata che determinano 4 distinti fenotipi:

Metabolizzatori {  
  **lenti** (privi di enzimi funzionali)  
  **intermedi** (eterozigoti per mut)  
  **rapidi** (omozigoti geni funzionali)  
  **ultrarapidi** (più di due geni funz.)

# Phase I and Phase II Enzymes in Human Liver

---

## Phase I

---

CYP2C9\*

CYP2C19\*

CYP2D6\*

## Phase II

---

Glutathione S-transferase\* (GST)

Thiopurine Methyltransferase\* (TPMT)

N-acetyltransferase\* (NAT)

UDP-glucuronosyltransferase\* (UGT)

Sulphotransferase\* (SULT)

---

\* Enzymes known to exhibit genetic polymorphism in humans

Linder et al, *Clin Chem* 1997; **43**: 254-66

Bosch et al, *Clin Pharmacokinet* 2006; **45**: 253-285

# Relative Importance of Polymorphisms in Human P450s Involved in Drug Metabolism

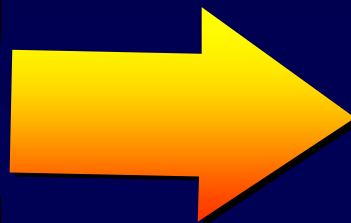
enzyme	estimated fraction of drug metabolism (%)	substrates	clinical effects of the polymorphism	significance of polymorphism
CYP1A2	5	drugs, carcinogens	not documented	+
CYP2A6	2	nicotine, drugs, carcinogens	nicotine metabolism	+
CYP2B6	2-4	drugs	efavirenz and ciclophosphamide metabolism	+
CYP2C8	1	drugs	taxol metabolism	+
<b>CYP2C9</b>	<b>10</b>	<b>drugs</b>	<b>effects of warfarin, coumarols, antidiabetics, FANS, phenytoin</b>	<b>+++</b>
<b>CYP2C19</b>	<b>5</b>	<b>drugs</b>	<b>effects of proton pump inhibitors, citalopram</b>	<b>+++</b>
<b>CYP2D6</b>	<b>20-30</b>	<b>drugs</b>	<b>effects on treatment with tricyclic antidepressants, antipsychotics, codeine</b>	<b>+++</b>
CYP2E1	2 - 4	carcinogens, solvent, drugs	not shown	—
CYP3A4	40-45	drugs, carcinogens	not shown	—
CYP3A5	<1	drugs	not shown	—

The number of + illustrates the relative importance between the different forms of P450

# La variabilità di risposta: un problema medico e sociale

**I Pazienti sono diversi**

**I Farmaci sono molti, ma  
non correlabili al  
paziente adatto**



**Il risultato è che:**  
( JAMA 1998 (279):1200)

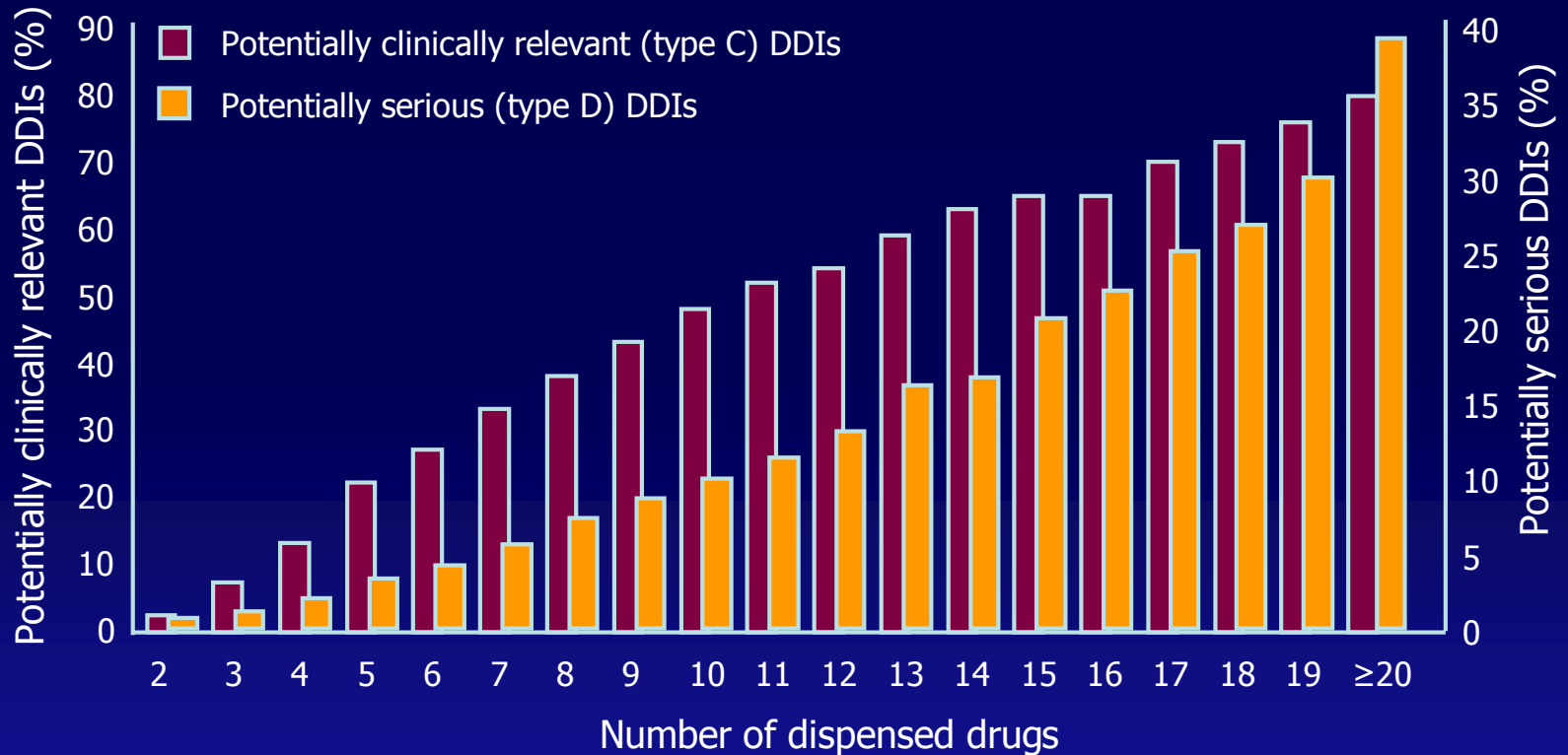
- **almeno il 30% dei pazienti oggi non trae alcun beneficio da un farmaco somministrato**
- **gli effetti collaterali anche gravi sono numerosi**



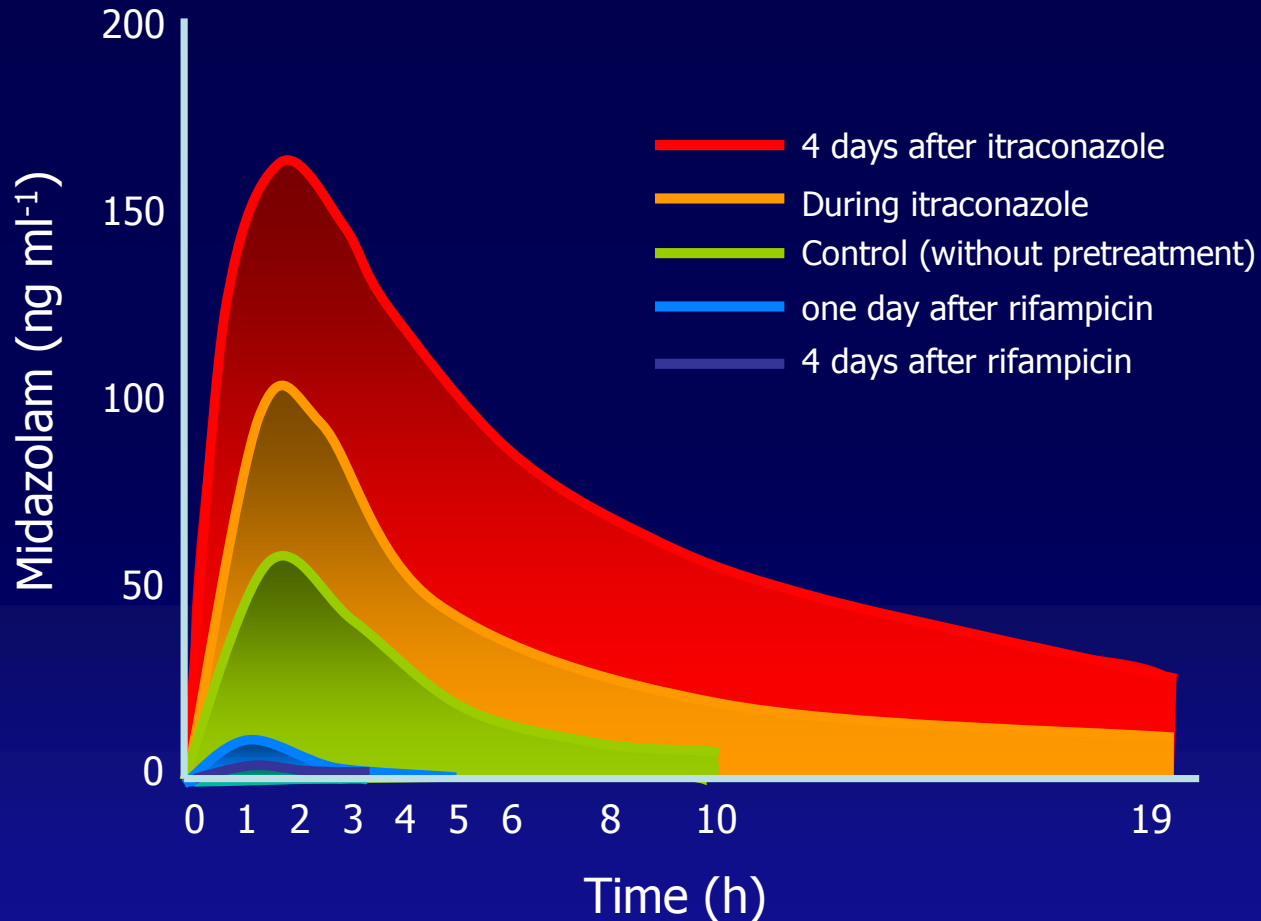
**differenziare la prescrizione**

**“il farmaco giusto, al dosaggio giusto, al paziente giusto”**

# Relationship between Number of Drugs and Potential Drug-Drug Interactions in the Elderly



# Pharmacokinetics of Oral Midazolam During Treatment with Itraconazole and Rifampicin



# Farmaci con Basso Indice Terapeutico

---

## Classi Farmacologiche

---

*Antibiotici aminoglicosidici*

*Anticoagulanti*

*Antiepilettici-anticonvulsivanti*

*Antidepressivi triciclici*

*Anti-infiammatori non steroidei*

*Estrogeni coniugati o esterificati*

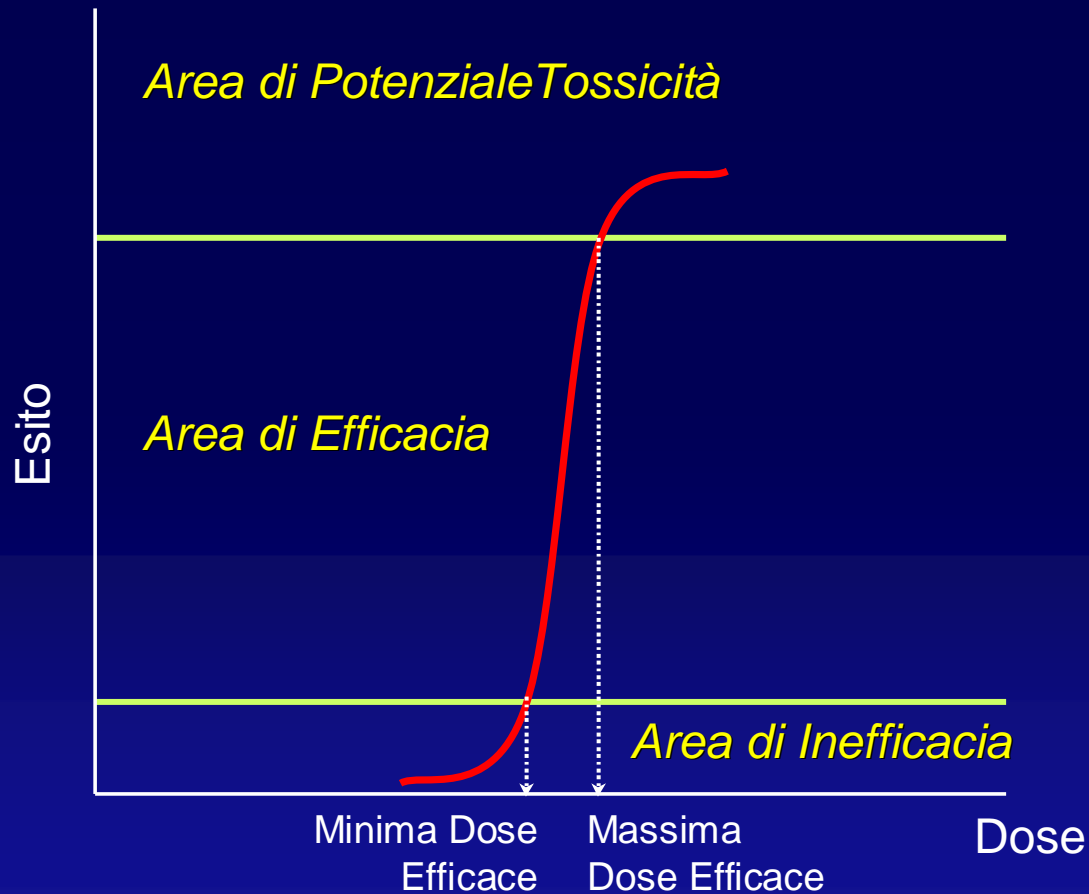
*Ciclosporine*

*Antiarritmici*

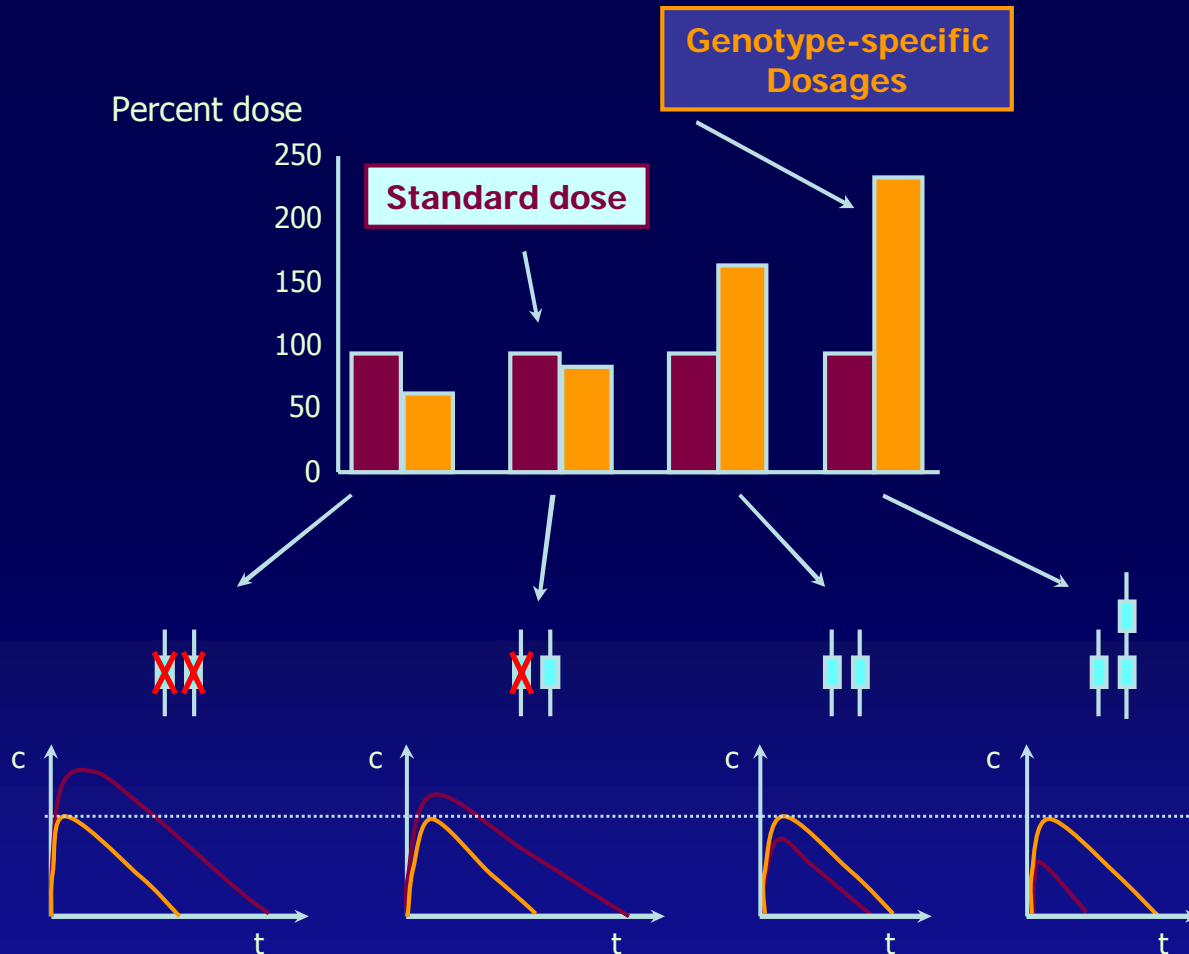
*Ipoglicemizzanti orali*

---

# Farmaci con Basso Indice Terapeutico o con "Narrow Therapeutic Window"



# Principle of Calculation of Genotype Based Dose Adjustments Based on Pharmacokinetic Parameters

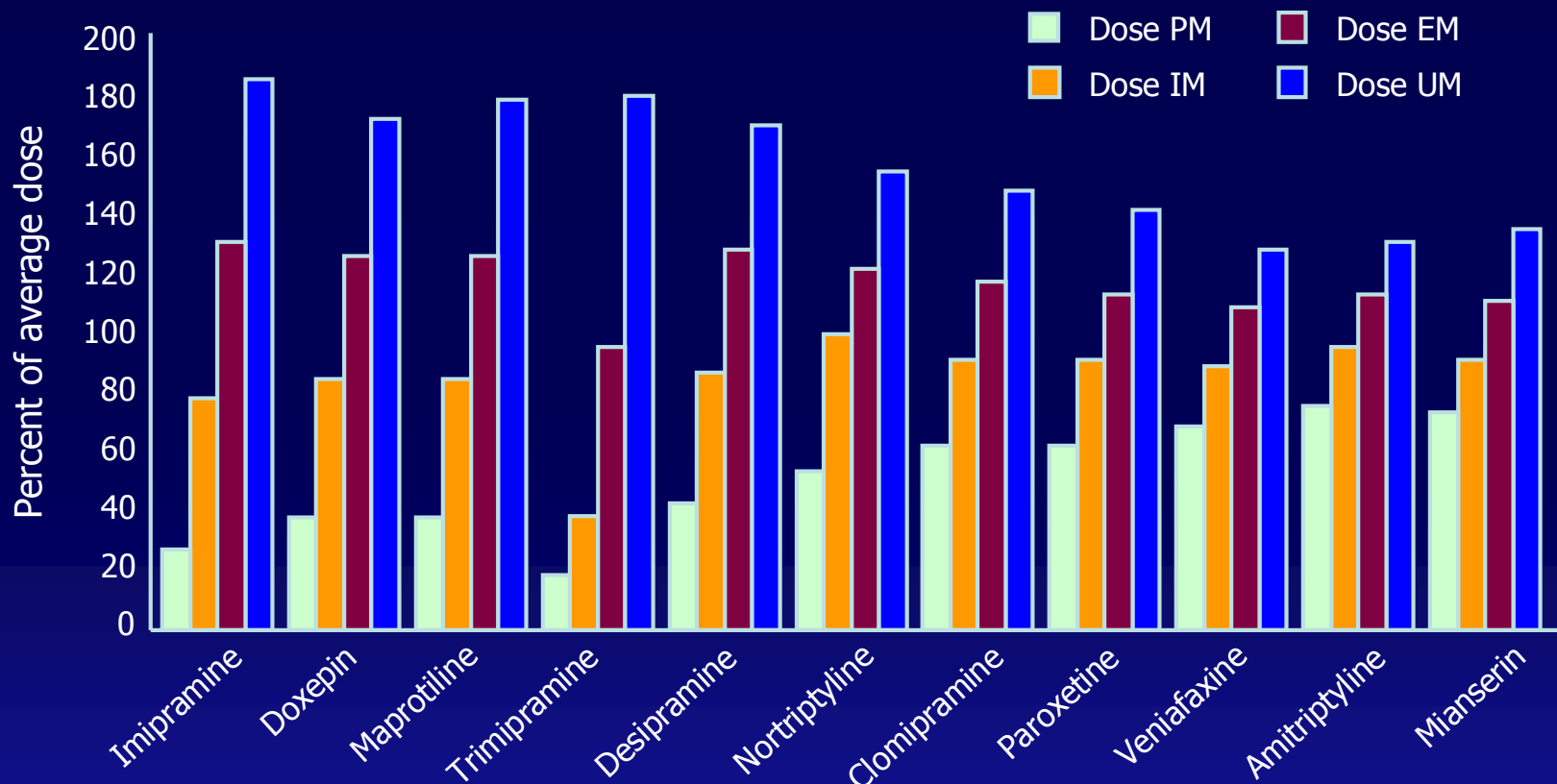


## Ultrarapid CYP2D6 Metabolisers in Western Europe Carrying Two or More Active CYP2D6 Genes on One Allele

	Million inhabitants	Frequency UMs	Million UMs
Austria	8	0.04	0.32
Belgium	10	0.03	0.3
Denmark	5	0.01	0.05
England	60	0.03	1.8
Finland	5	0.01	0.05
France	60	0.04	2.4
Germany	82	0.04	3.28
Greece	10	0.1	1
Holland	15	0.03	0.45
Italy	57	0.1	5.7
Norway	5	0.01	0.05
Portugal	10	0.1	1
Spain	40	0.1	4
Sweden	9	0.01	0.09
Total	376		20.49

The overall percentage in the population is 5.45

# CYP2D6 Genotype Based Dose Adjustments for Antidepressants



# La Farmacogenetica ed i farmaci già in commercio

# La Farmacogenetica nei fogli illustrativi USA

- ❖ L'FDA ha pubblicato (15 sett 2006) un elenco dei "Valid Genomic Biomarkers in the Context of Approved Drug Labels"

[http://www.fda.gov/cder/GENOMICS/genomic\\_biomarkers\\_table.htm](http://www.fda.gov/cder/GENOMICS/genomic_biomarkers_table.htm)

- ❖ Per 2 farmaci (Erlotinib e Trastuzumab) un test genetico è **obbligatorio** per la somministrazione
- ❖ Per 3 farmaci (Azatioprina, Irinotecan e Warfarina) test genetico è **raccomandato**
- ❖ Per altri farmaci vengono fornite **informazioni** su metabolismo e interazioni

# La Farmacogenetica nello sviluppo di nuovi farmaci

# LA FARMACOGENETICA NELLO SVILUPPO DI NUOVI FARMACI

## DATI CLINICI

- efficacia e tollerabilità
- farmacocinetica (PK)
- farmacodinamica (PD)
- effetto della dose
- ecc.

## DATI FARMACOGENETICI

Influenza genetica su:

- variabilità di risposta
- interazione tra farmaci
- dose efficace
- tollerabilità
- livelli ematici
- ecc.

**Integrazione dei dati**

- Migliore comprensione del profilo di efficacia e tollerabilità di un prodotto
- Migliore selezione dei farmaci da far progredire nello sviluppo

**Eventuale sviluppo di test farmacogenetici**

## TEST FARMACOGENETICI: QUANDO?

Quando vie metaboliche polimorfiche rappresentano la più importante via di eliminazione di un farmaco

- ✓ Farmaci con target specifico di malattia
- ✓ Farmaci con basso indice terapeutico
- ✓ Quando il metabolismo CYP genera metaboliti attivi/tossici
- ✓ Quando il metabolismo CYP trasforma profarmaci in farmaci attivi/tossici
- ✓ Non per farmaci metabolizzati da più isoenzimi (ma considerare l'importanza dell'inibizione di vie parallele)
- ✓ Evidenze di costo-efficacia favorevoli

# Study Design of a Prospective Randomized Trial

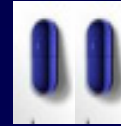
Indication for drug treatment



n > 1000

Genotyping

Treatment  
as usual



- Outcome
- Adverse drug reactions
- Duration of hospital stay
- Disability

Genotype  
adjusted  
dosage

PM:



IM:



EM:



UM:



# La visione dell'FDA

....it is essential to improve the success of pharmaceutical research and development....

We believe that Pharmacogenetics and Pharmacogenomics have the potential to revolutionize the drug development process...

This could, in retrospect, seem to have taken much longer than anticipated but we feel that progress is being made.

L. Lesko (FDA)

Nature Reviews Drug Discovery, (3) 2004, 763

# EMA "ROAD MAP TO 2010"



The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products

London, 23 March 2004

Doc. Ref: EMEA/H/34163/03/Rev 2.0

## Discussion Paper

### The European Medicines Agency Road Map to 2010: Preparing the Ground for the Future

Come parte della strategia delineata per affrontare le sfide sanitarie del futuro, il documento cita "le nuove tecnologie e terapie emergenti quali la terapia genica, la farmacogenetica, la farmacogenomica e la proteomica"