



Ευρωπαϊκή Ένωση
Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο



ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑ ΒΙΟΥ ΜΑΘΗΣΗ
επένδυση στην κοινωνία της γνώσης

ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ ΚΑΙ ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ
ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ

Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΤΑΜΕΙΟ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΔΙΑ ΒΙΟΥ ΜΑΘΗΣΗΣ ΑΕΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΠΙΚΑΙΡΟΠΟΙΗΣΗ ΓΝΩΣΕΩΝ ΑΠΟΦΟΙΤΩΝ ΑΕΙ (ΠΕΓΑ)

«Οι σύγχρονες τεχνικές βιο-ανάλυσης στην υγεία, τη γεωργία, το περιβάλλον και τη διατροφή»

Φαρμακογονιδιωματική

Γεώργιος Π. Πατρινός

Αναπληρωτής Καθηγητής Φαρμακογονιδιωματικής, Τμήμα Φαρμακευτικής
Πανεπιστημίου Πατρών

Εθνικός εκπρόσωπος στην Ομάδα εμπειρογνομένων Φαρμακογονιδιωματικής,
Ευρωπαϊκή Υπηρεσία Φαρμάκων, Λονδίνο

Email: gpatrinos@upatras.gr





EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

CHMP Pharmacogenomics Working Party (PgWP)

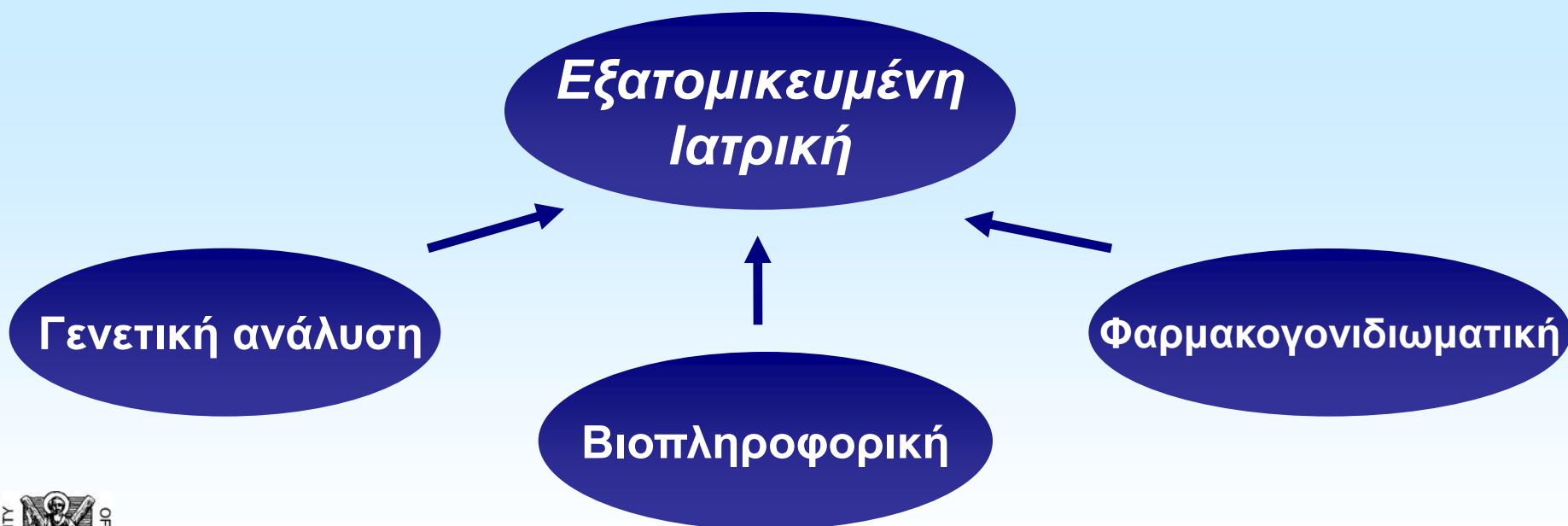
Disclaimer

Δηλωθείσα σύγκρουση συμφερόντων: Καμία

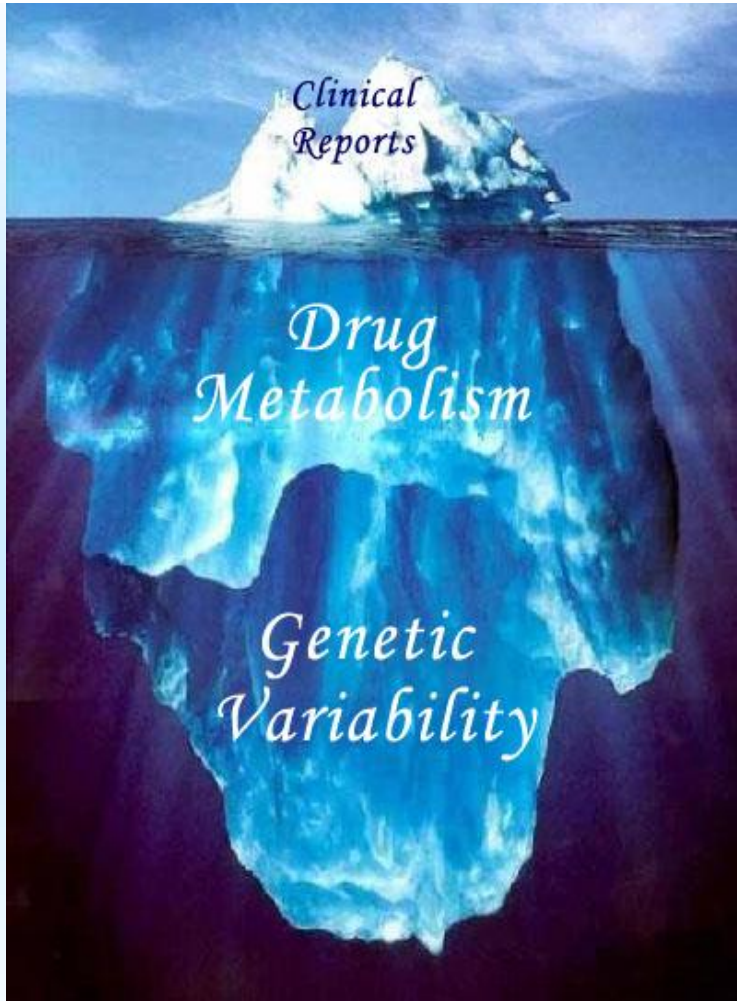
Οι απόψεις του ομιλητή δεν αποτελούν
και απόψεις της Ευρωπαϊκής Υπηρεσίας Φαρμάκων

Εξατομικευμένη Ιατρική: Ορισμός

Χρήση των γονιδιωματικών δεδομένων ενός ασθενούς για την στοχευμένη χορήγηση θεραπευτικής αγωγής και τον προσδιορισμό της προδιάθεσης σε μια συγκεκριμένη γενετική νόσο, με απώτερο στόχο τη βελτίωση της ποιότητας ζωής και τη μείωση του κόστους της προσφερόμενης ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης.



Εφαρμογές της γενετικής ανάλυσης



1. Φαρμακογονιδιωματική

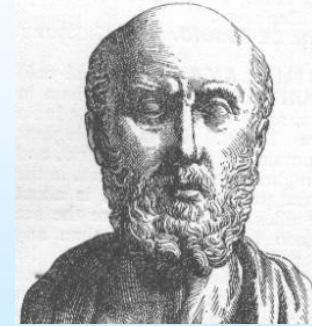
2. Διάγνωση κληρονομικών νοσημάτων
3. Προγνωστική γονιδιωματική

Φαρμακογονιδιωματική

Η γενετική αιτιολογία της διαφορετικής ανταπόκρισης ενός ατόμου/ασθενούς σε μια συγκεκριμένη θεραπευτική αγωγή, με απώτερο σκοπό την επίτευξη εξατομικευμένης θεραπείας.



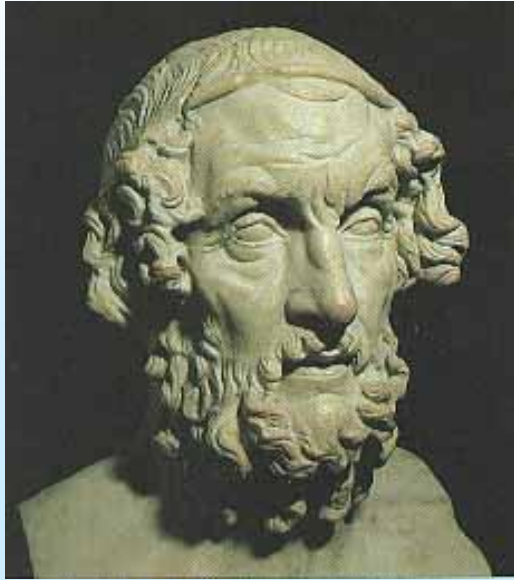
Ιστορική αναδρομή



Ιπποκράτης (4^{ος} αιώνας π.Χ.):

«Είναι σημαντικότερο να γνωρίζει κανείς τί είδους άνθρωπος πάσχει από μια ασθένεια παρά από τί είδους ασθένεια πάσχει κάποιος άνθρωπος»

F. Vogel (1959): Εισαγωγή του όρου «φαρμακογενετική».



Ομήρου Οδύσσεια

“... τα φάρμακα μπορεί να είναι επωφελή ή δηλητηριώδη...”



Η σημασία της Φαρμακογονιδιωματικής

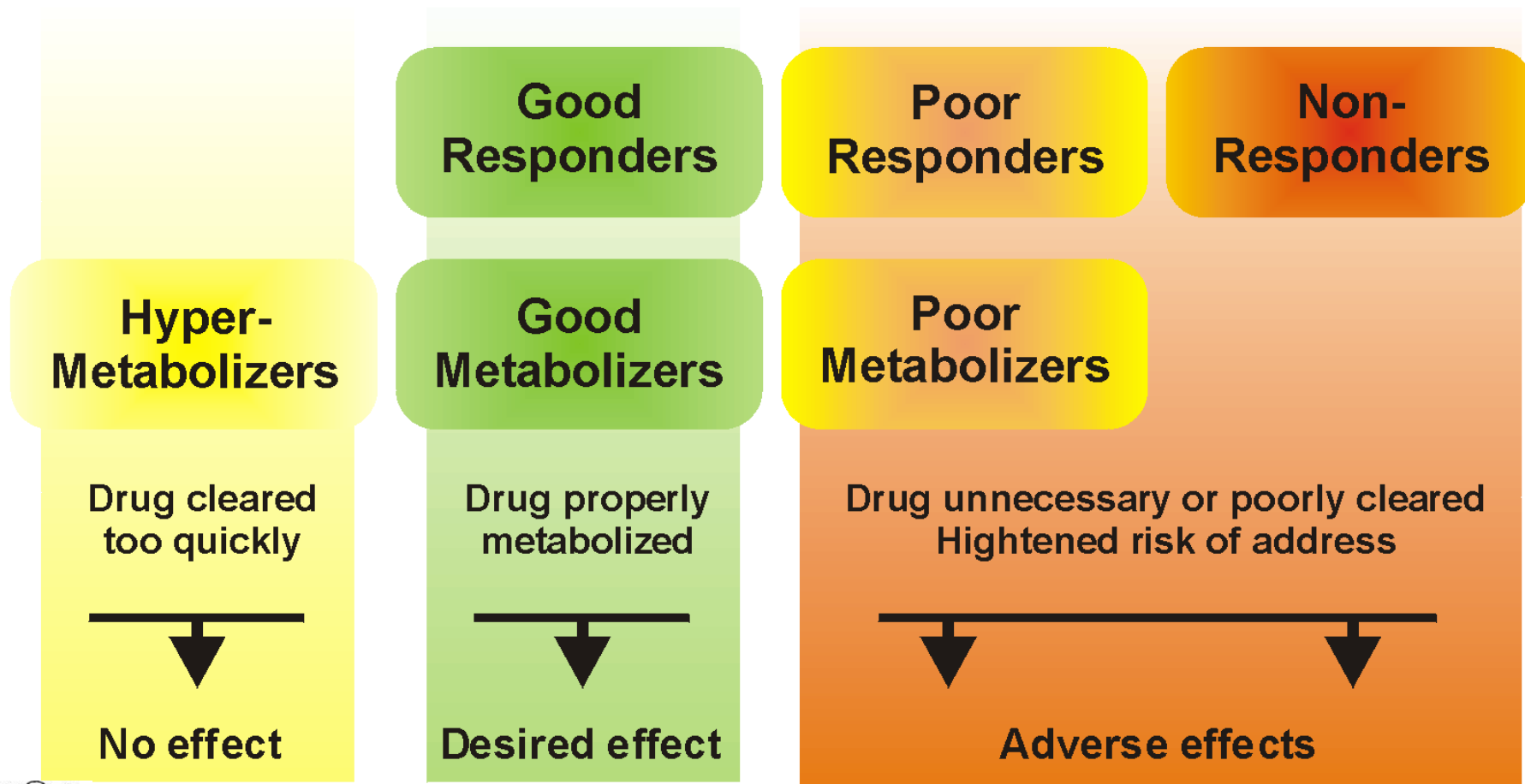


Πάνω από 50% του γενικού πληθυσμού και των ασθενών έχει αλλαγές στο γενετικό του υλικό που επηρεάζουν την ανταπόκριση στα συχνότερα συνταγογραφούμενα φάρμακα.

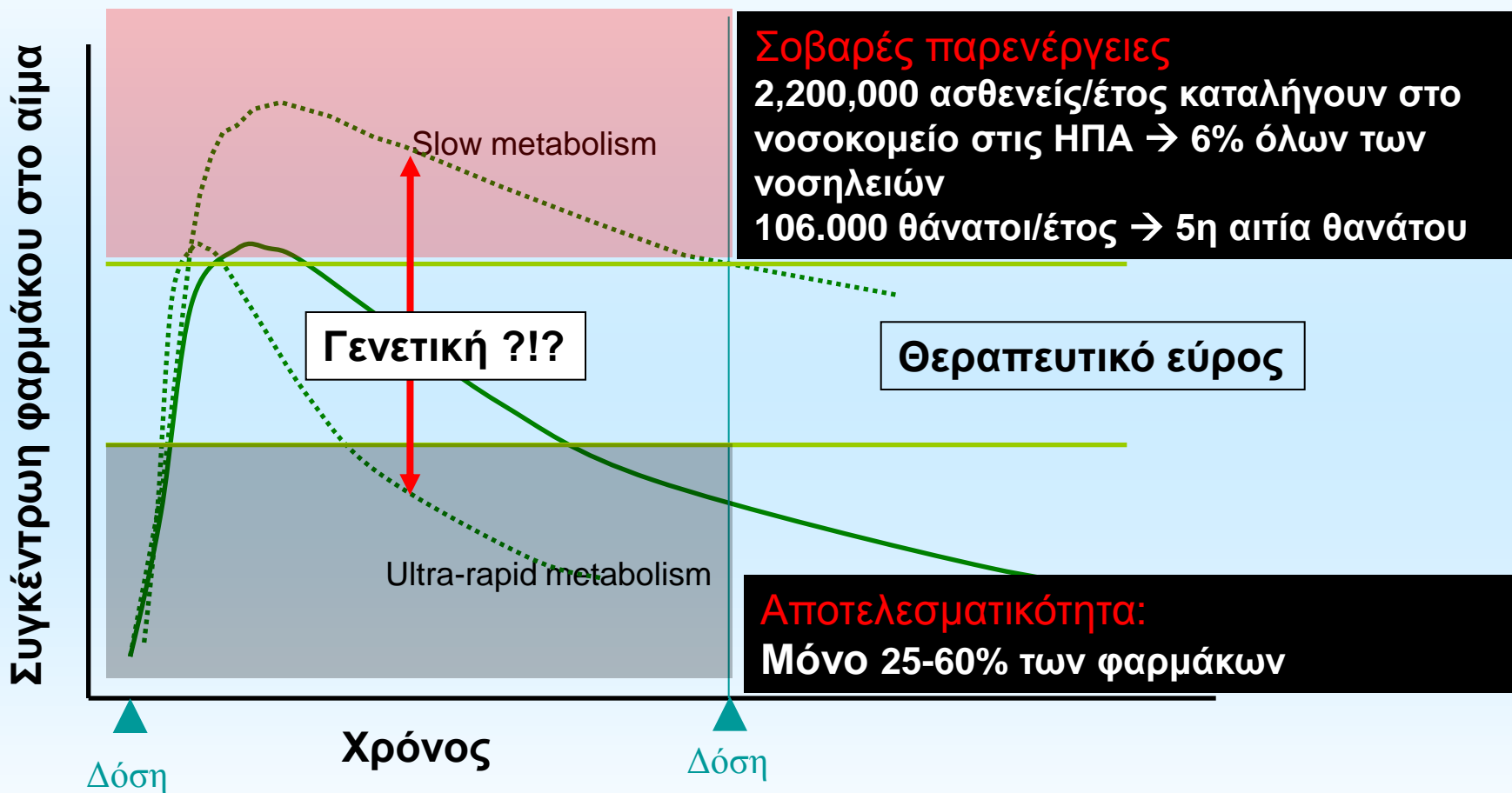
... για καρκίνο, νευροψυχιατρικά νοσήματα, καρδιολογικά νοσήματα, HIV,

Φαρμακογονιδιωματική και κλινική πράξη

Η αποτελεσματικότητα και ο μεταβολισμός ενός φαρμάκου είναι αλληλένδετα με το γενετικό πρότυπο ενός ατόμου.



Φαρμακογονιδιωματική και κλινική πράξη



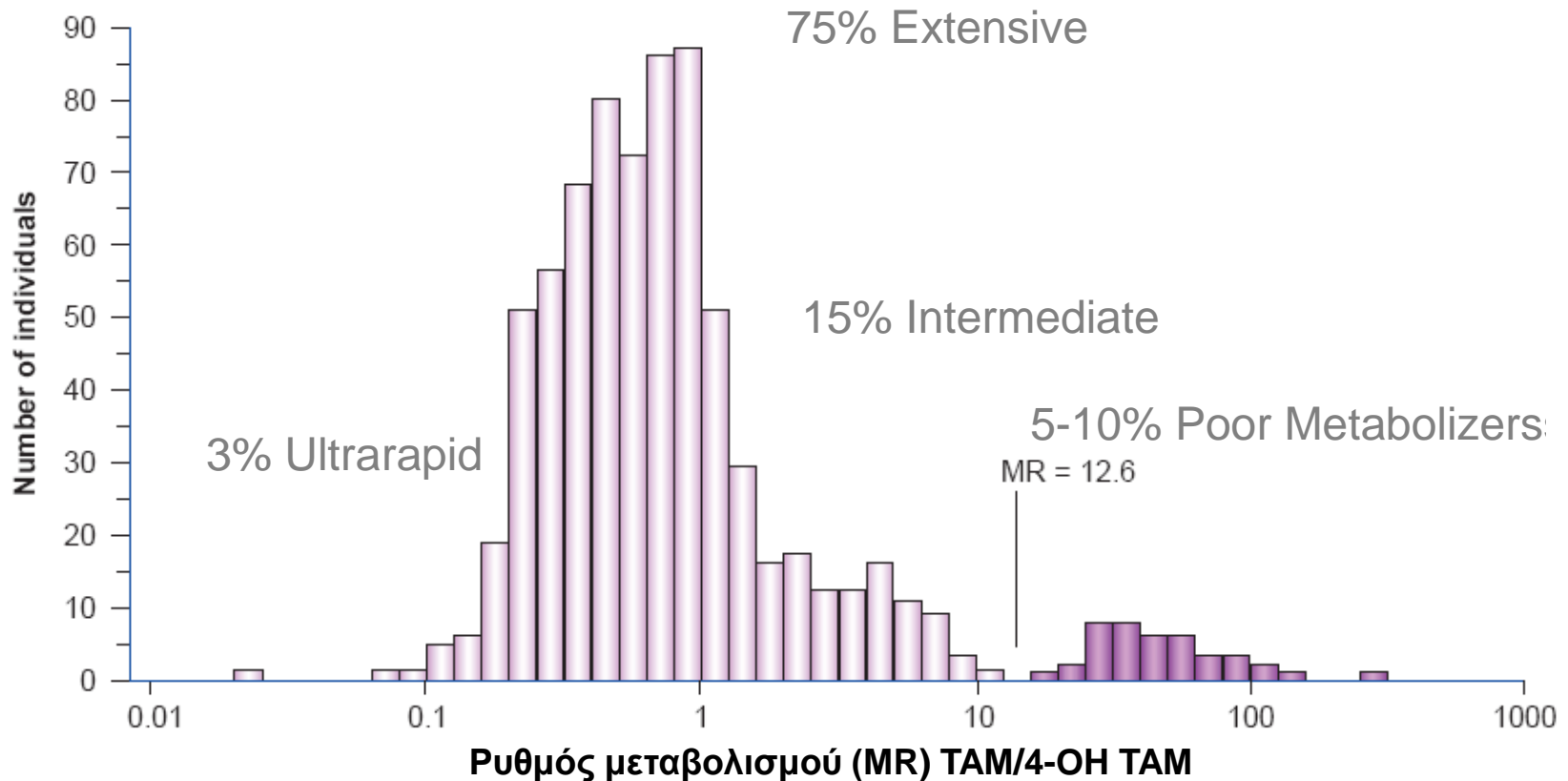
Φαρμακογονιδιωματική και καρκίνος

- Εξατομικευμένη θεραπεία με tamoxifen ασθενών με καρκίνο του μαστού βάσει των *CYP2D6* αλληλομόρφων.
- Εξατομικευμένη θεραπεία με irinotecan ασθενών με καρκίνο του εντέρου βάσει των *UGT1A1* αλληλομόρφων για την αποφυγή παρενεργειών κατά την θεραπεία.
- Εξατομίκευση της θεραπείας με Herceptin για καρκίνο του μαστού με βάση το γονίδιο *HER2 (EGFR2)*.
- Εξατομίκευση της θεραπείας με TKI αναστολείς EGFR (gefitinib, erlotinib) ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα βάσει του γονοτύπου στο γονίδιο *EGFR*.
- Πολυμορφισμοί στον υποκινητή του γονιδίου *TPMT* ως πιθανοί φαρμακογενετικοί δείκτες στη θεραπεία με 6-MP.

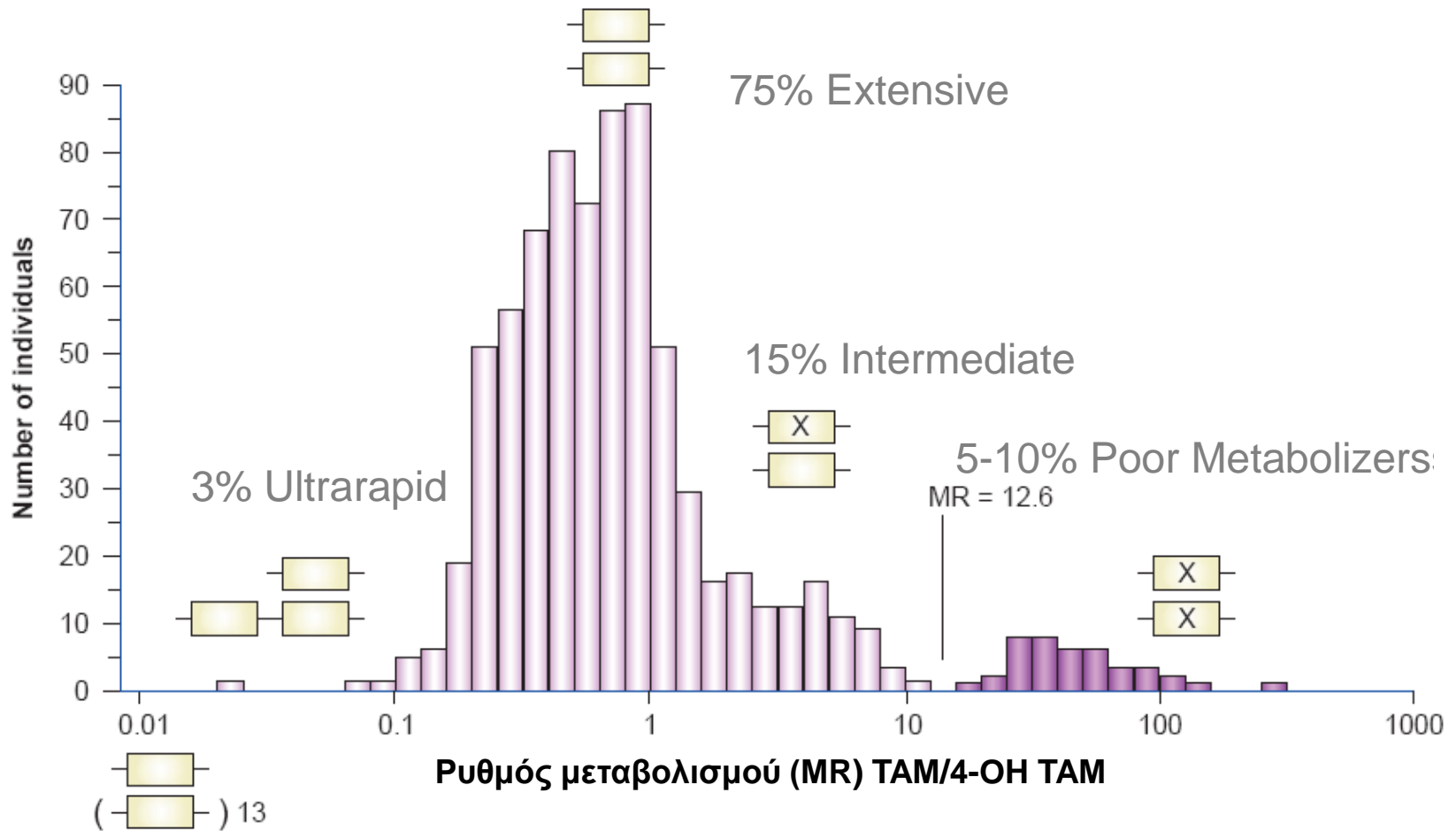
Αποτελεσματικότητα στο tamoxifen

- Περίπου 500,000 ασθενείς λαμβάνουν tamoxifen
- CYP2D6 επηρεάζει τον μεταβολισμό του tamoxifen στον ενεργό μεταβολίτη του, endoxifen, το οποίο είναι 30-100 φορές ενεργότερο.
- Τα άτομα που φέρουν γενετική αλλαγή στο CYP2D6 και μεταβολίζουν ανεπαρκώς το φάρμακο αποτελούν το 7 – 10% του γενικού πληθυσμού.
- Το CYP2D6 ενέχεται στον μεταβολισμό περισσότερων από 200 συχνότερα συνταγογραφούμενων φαρμάκων.
- Σήμερα, έχει αναφερθεί 35% βαθμός αποτυχίας στη θεραπεία ο οποίος θα μπορούσε να μειωθεί στο 10% σε συνδυασμό με ανάλυση DNA, σύμφωνα με το Εθνικό Ίδρυμα Έρευνας για τον Καρκίνο στις ΗΠΑ.

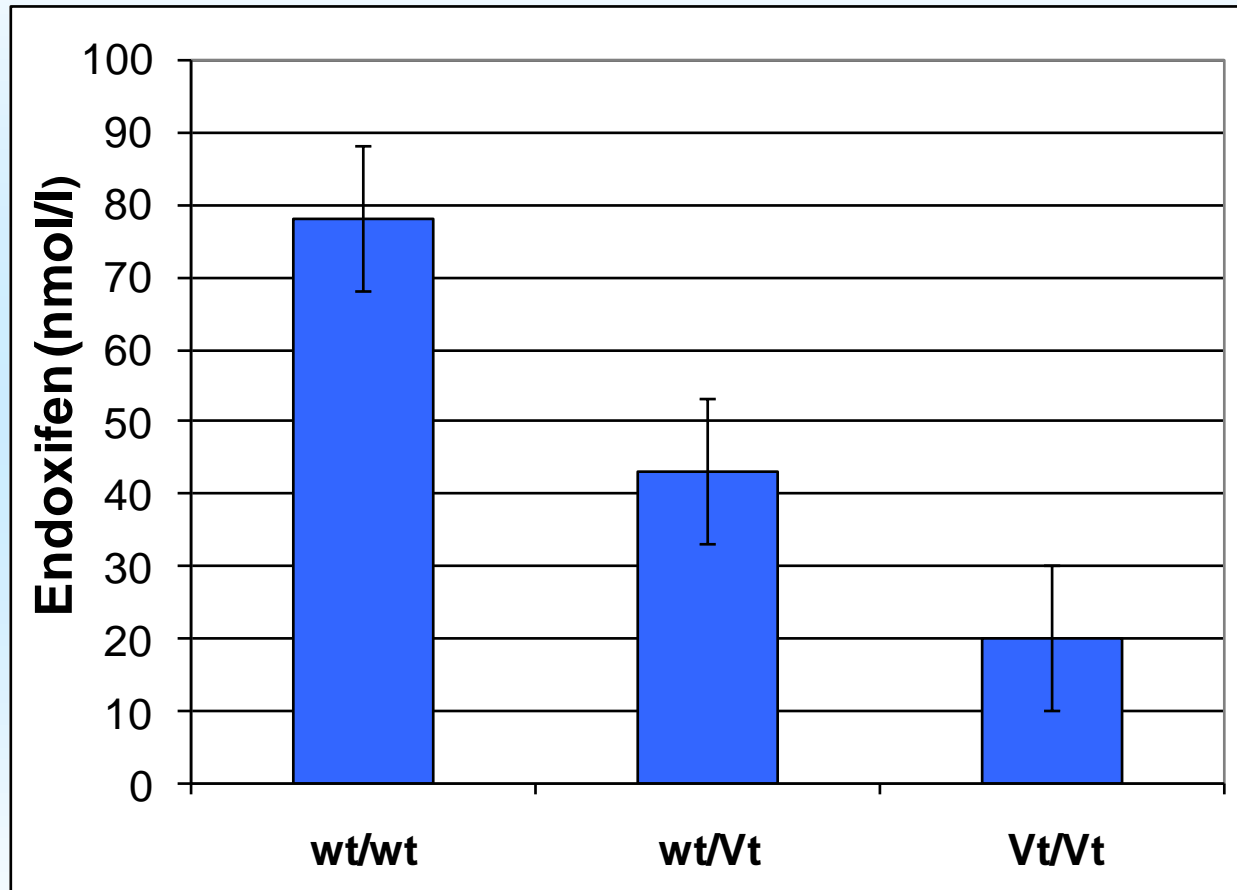
CYP2D6 και μεταβολισμός tamoxifen



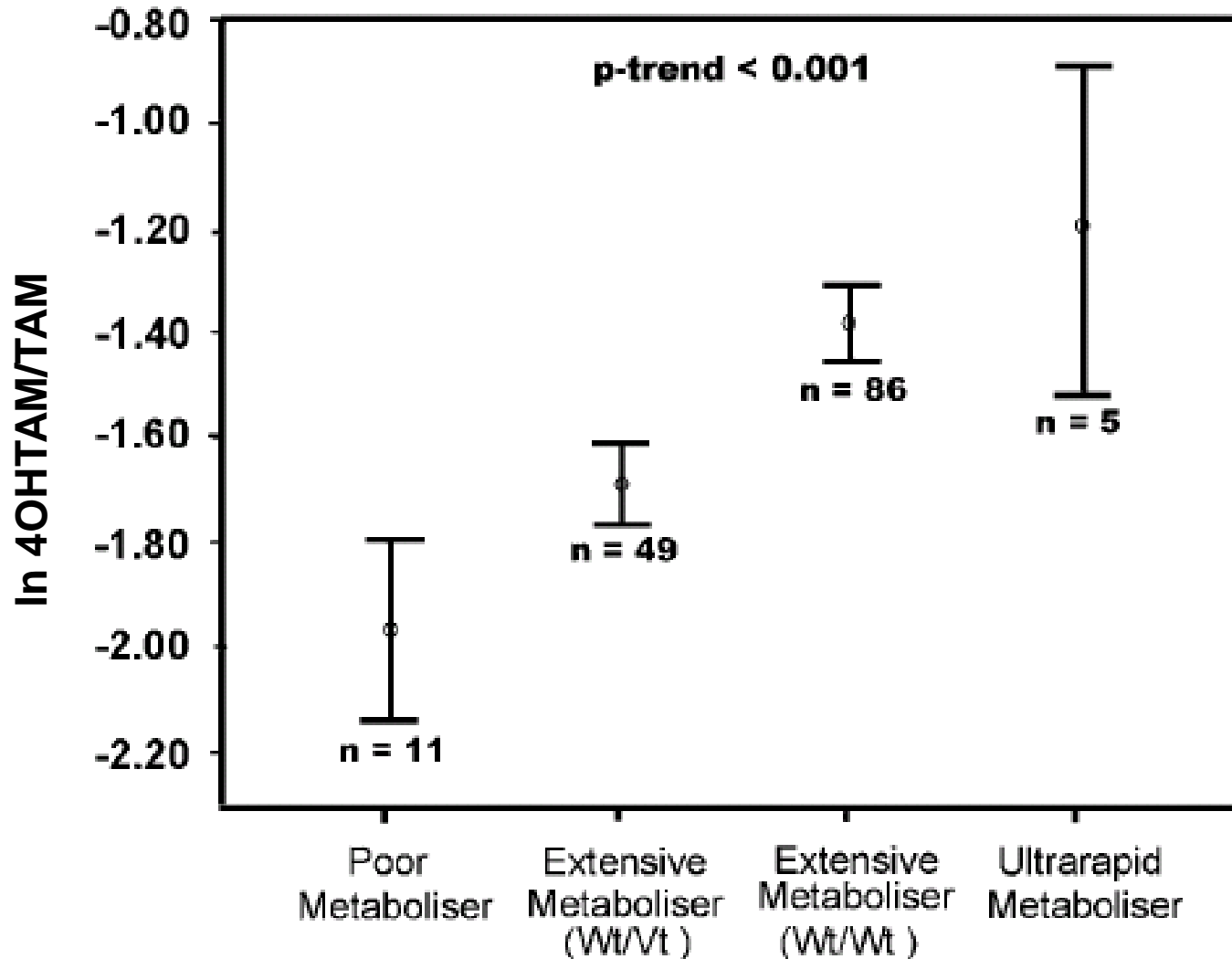
CYP2D6 και μεταβολισμός tamoxifen



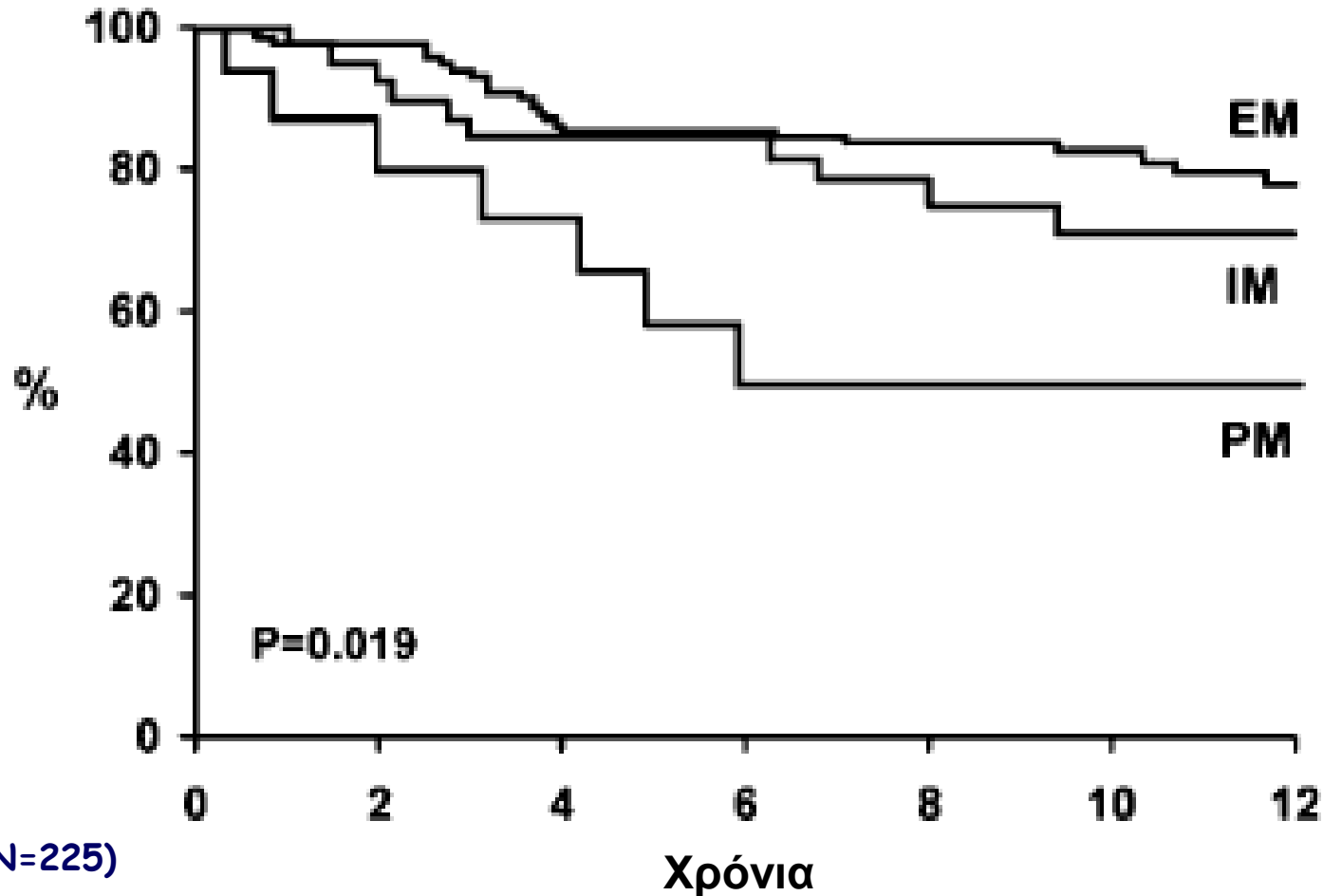
Γονότυπος *CYP2D6* και επίπεδα endoxifen (ενεργός μεταβολίτης)



Γονότυπος *CYP2D6* και επίπεδα endoxifen (ενεργός μεταβολίτης)



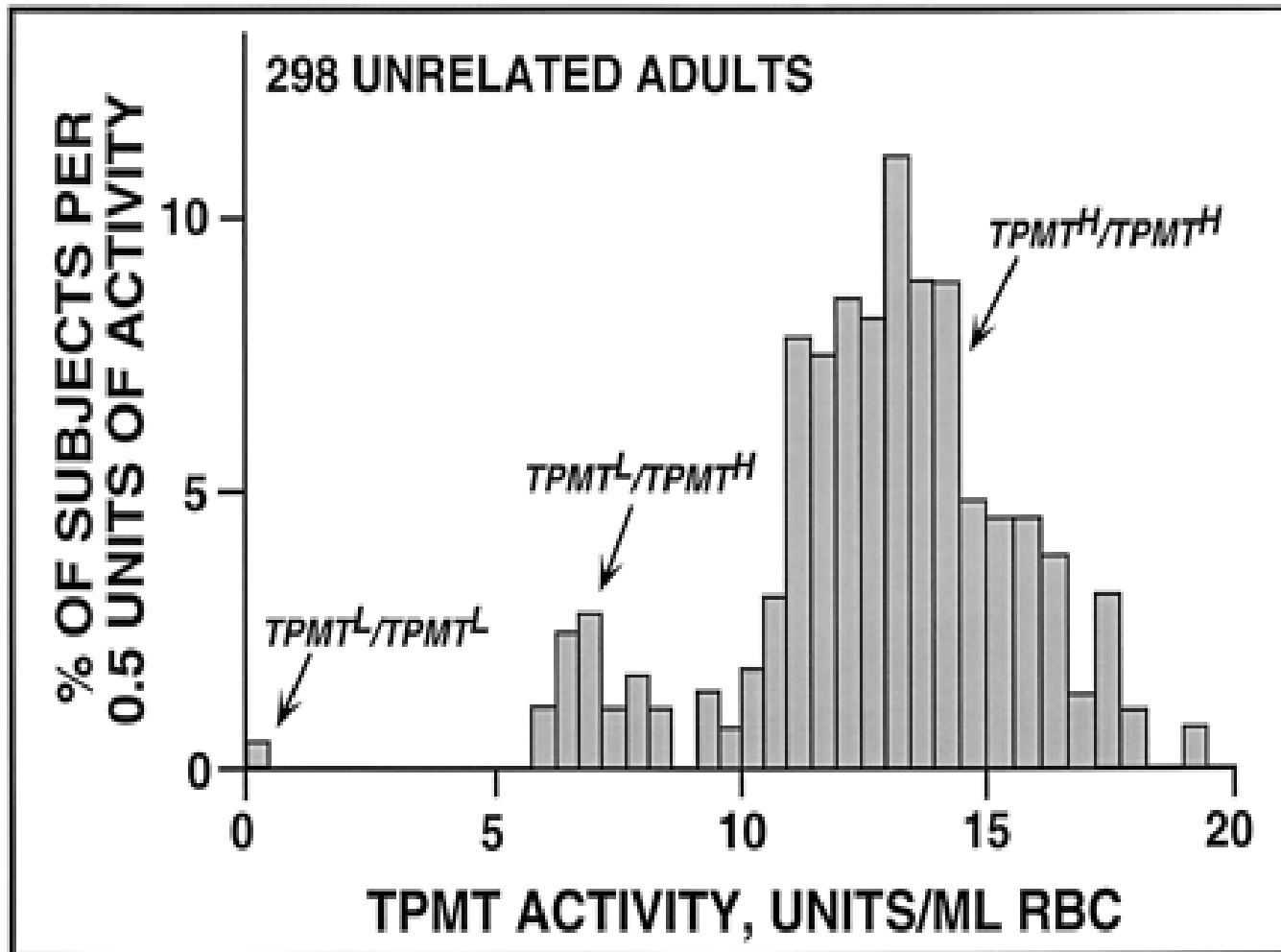
Αντοπόκριση σε μετεγχειρητική θεραπεία με tamoxifen και γονότυπος *CYP2D6*



(N=225)



Thiopurine S-methyltransferase (TPMT)



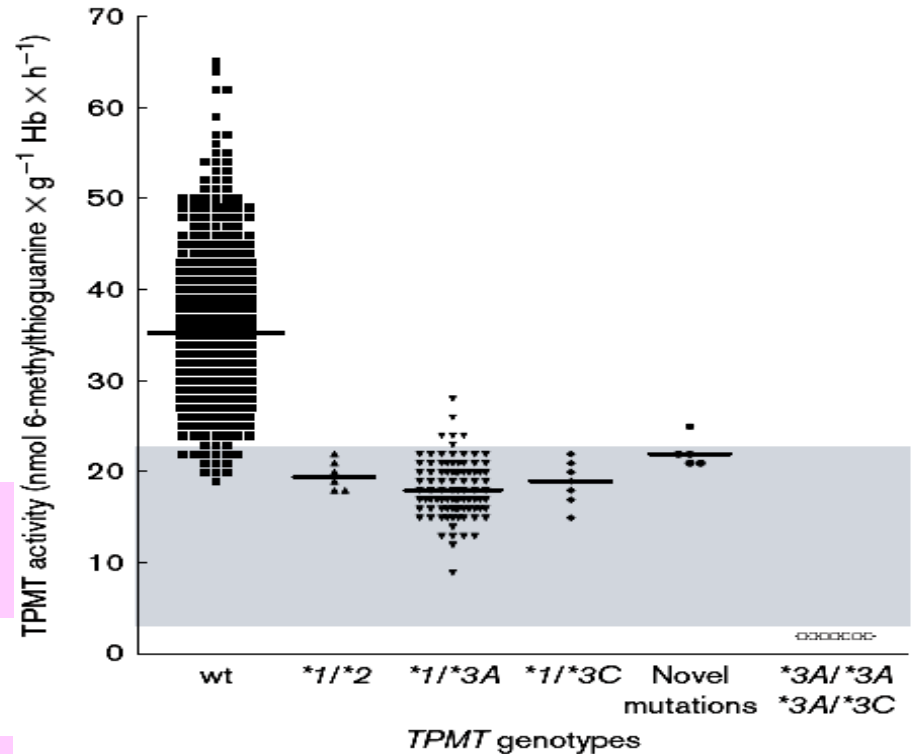
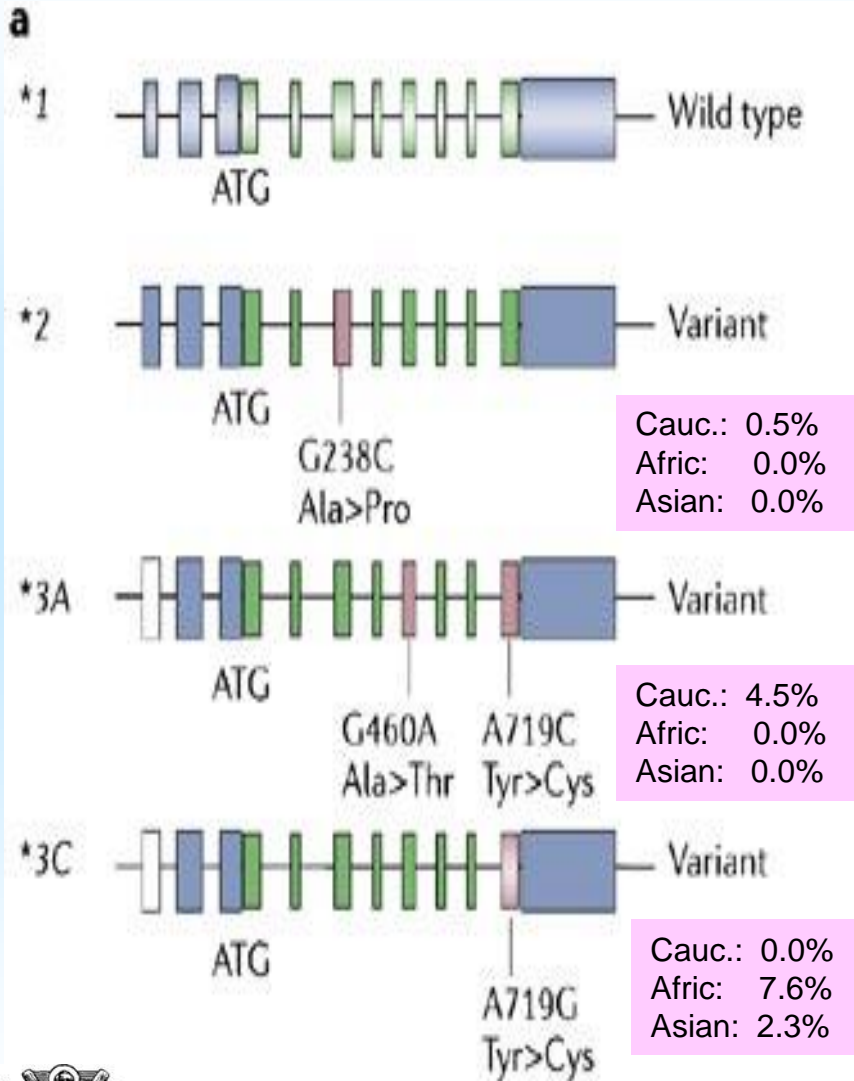
XO, xanthine oxidase; TPMT, thiopurine S-methyl transferase; HPRT, hypoxanthine phosphoribosyl transferase; IMP, inosine monophosphate; GMP, guanine monophosphate.

(Από: Weinshilboum, Drug Metab Dispos 2001;29:601-5)

Το γονίδιο *TPMT*

Η ανάλυση DNA προβλέπει
>95% του φαινοτύπου

(Schaeffeler et al 2004 Pharmacogenetics)

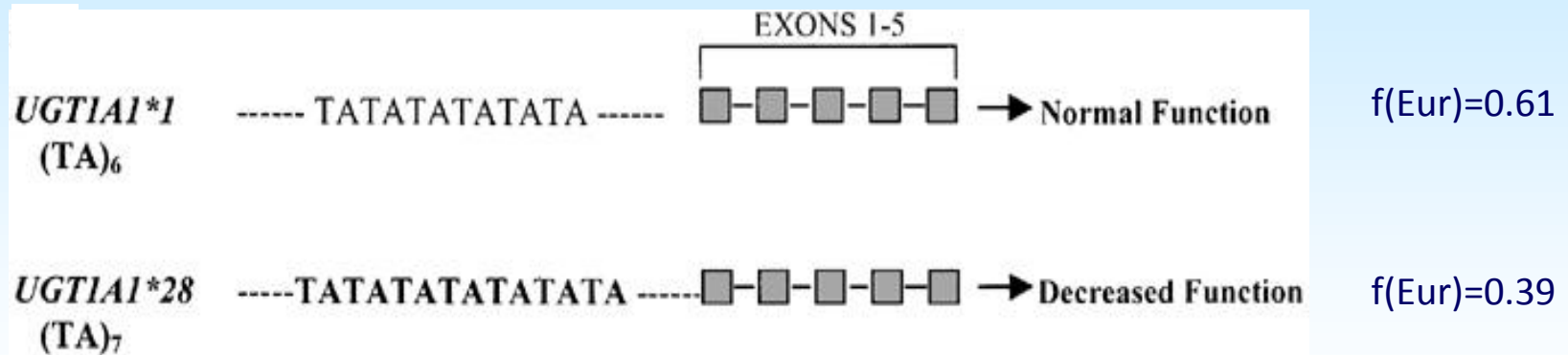


Meyling H. Cheek and William E. Evans
Nature Reviews Cancer 6, 117-129 (February 2006)

Τοξικότητα στο irinotecan και πολυμορφισμοί στον υποκινητή *UGT1A1*

- Εγκεκριμένο φάρμακο για τη θεραπεία καρκίνου του εντέρου σε προχωρημένο στάδιο.
- Τοξικότητα περιλαμβάνει διάρροια, τάση για εμετό και ουδετεροπενία.

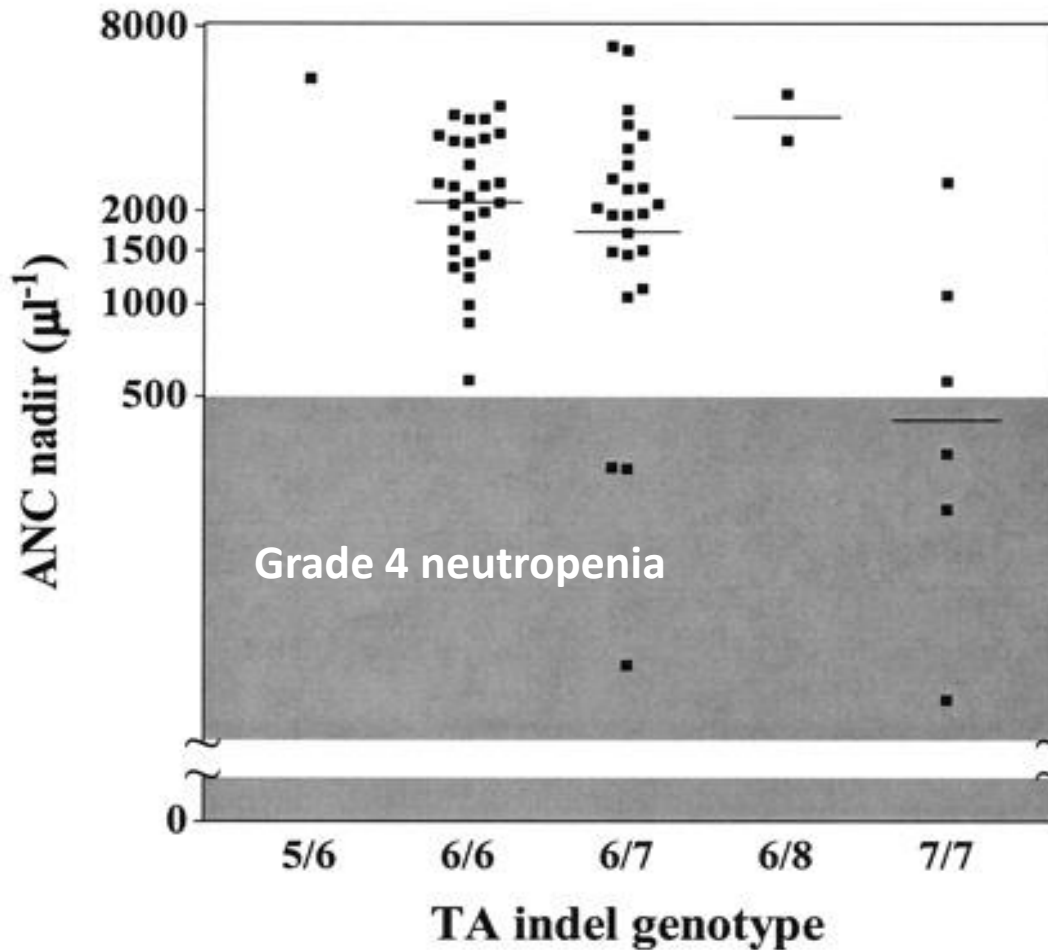
UGT1A1: Πολυμορφικές επαναλήψεις TA στο TATA box, (TA)₅, **(TA)₆**, (TA)₇, (TA)₈



Τοξικότητα στο irinotecan και πολυμορφισμοί στον υποκινητή *UGT1A1*

Ασθενείς ομόζυγοι στο αλληλόμορφο *UGT1A1*28* (7/7)
έχουν αυξημένη πιθανότητα να εμφανίσουν ανεπιθύμητες
παρενέργειες κατά τη θεραπεία με irinotecan, όπως
ουδετεροπενία, τάση εμετού και διάρροια.

UGT1A1*28 increases risk of neutropenia in irinotecan therapy



Συσχετισμός μεταξύ του αριθμού των οδετερόφιλων και του *UGT1A1*28* αλληλομόρφου ($P=0.001$).

Τοξικότητα στο irinotecan και πολυμορφισμοί στον υποκινητή *UGT1A1*

Ασθενείς ομόζυγοι στο αλληλόμορφο *UGT1A1*28* (7/7) έχουν αυξημένη πιθανότητα να εμφανίσουν ανεπιθύμητες παρενέργειες κατά τη θεραπεία με irinotecan, όπως ουδετεροπενία, τάση εμετού και διάρροια.

Ο οργανισμός τροφίμων και φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) πρόσφατα αναθεώρησε το φύλλο οδηγιών του φαρμάκου irinotecan για να προειδοποιεί για τις πιθανές παρενέργειες σε σχέση με τον γονότυπο του ασθενούς.

Irinotecan, πολυμορφισμοί στον υποκινητή του γονιδίου *UGT1A1* και FDA

NDA 20-571

Camptosar®(irinotecan HCl)

UGT1A1
Final Label

Camptosar®
irinotecan hydrochloride injection

neutropenia.

Patients with Reduced UGT1A1 Activity

Individuals who are homozygous for the UGT1A1*28 allele are at increased risk for neutropenia following initiation of CAMPTOSAR treatment. A reduced initial dose should be considered for patients known to be homozygous for the UGT1A1*28 allele (see DOSAGE AND ADMINISTRATION). Heterozygous patients (carriers of one variant allele and one wild-type allele which results in intermediate UGT1A1 activity) may be at increased risk for neutropenia; however, clinical results have been variable and such patients have been shown to tolerate normal starting doses.

Hypersensitivity

Hypersensitivity reactions including severe anaphylactic or anaphylactoid reactions have been observed.

Colitis/Illeus



Irinotecan, πολυμορφισμοί στον υποκινητή του γονιδίου *UGT1A1*

**Ο κάτοχος της παγκόσμιας πατέντας για το
φαρμακογενετικό τέστ στον υποκινητή του
γονιδίου *UGT1A1* Dr. Federico Innocenti έλαβε
το 2009 για την εμπορευματοποίηση του
διαγνωστικού τέστ για το γονίδιο *UGT1A1*:**

156 \$

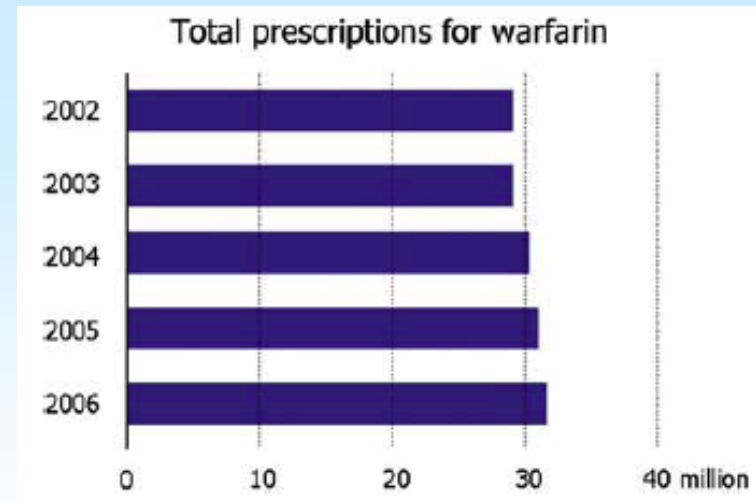
Φαρμακογονιδιωματική και παρενέργειες

Συσχέτιση γονοτύπου με ανεπιθύμητα αποτελέσματα και τοξικότητα.

- Οι ασθενείς λαμβάνουν το ίδιο φάρμακο ΑΛΛΑ:
- Υπάρχει σημαντική διαφοροποίηση στην συγκέντρωση του φαρμάκου.
- Επίσης, στην ίδια συγκέντρωση οι ασθενείς εμφανίζουν διαφορετικές ανεπιθύμητες παρενέργειες.
- Θα πρέπει να υπάρχει διαθέσιμος μεγάλος αριθμός ασθενών ώστε να γίνει σωστή συσχέτιση μεταξύ κάποιας παρενέργειας και ενός γονοτύπου.

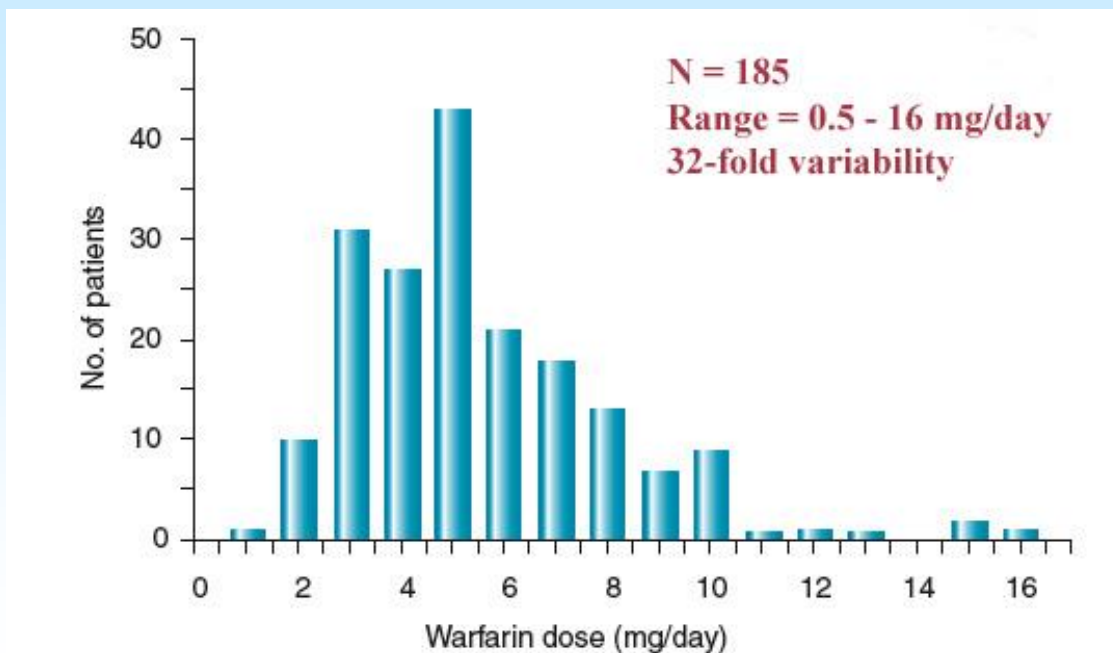
Warfarin

- > 50 χρόνια κλινική εμπειρία ως ένα από τα αποτελεσματικότερα αντιπηκτικά.
- Η warfarin χρησιμοποιείται για τη θεραπεία θρομβοεμβολισμού σε περιπτώσεις θρομβώσεων, πνευμονικής εμβολής, οξείας καρδιοπάθειας, κολπικής μαρμαρυγής, κλπ.
- Η χρήση της αυξάνει συνεχώς με πάνω από 30 εκατομμύρια συνταγες ανά έτος.
- Αγορα 0.5 δισεκατομμύριων US\$ παγκοσμίως.



Η θεραπεία με Warfarin μπορεί να είναι προβληματική

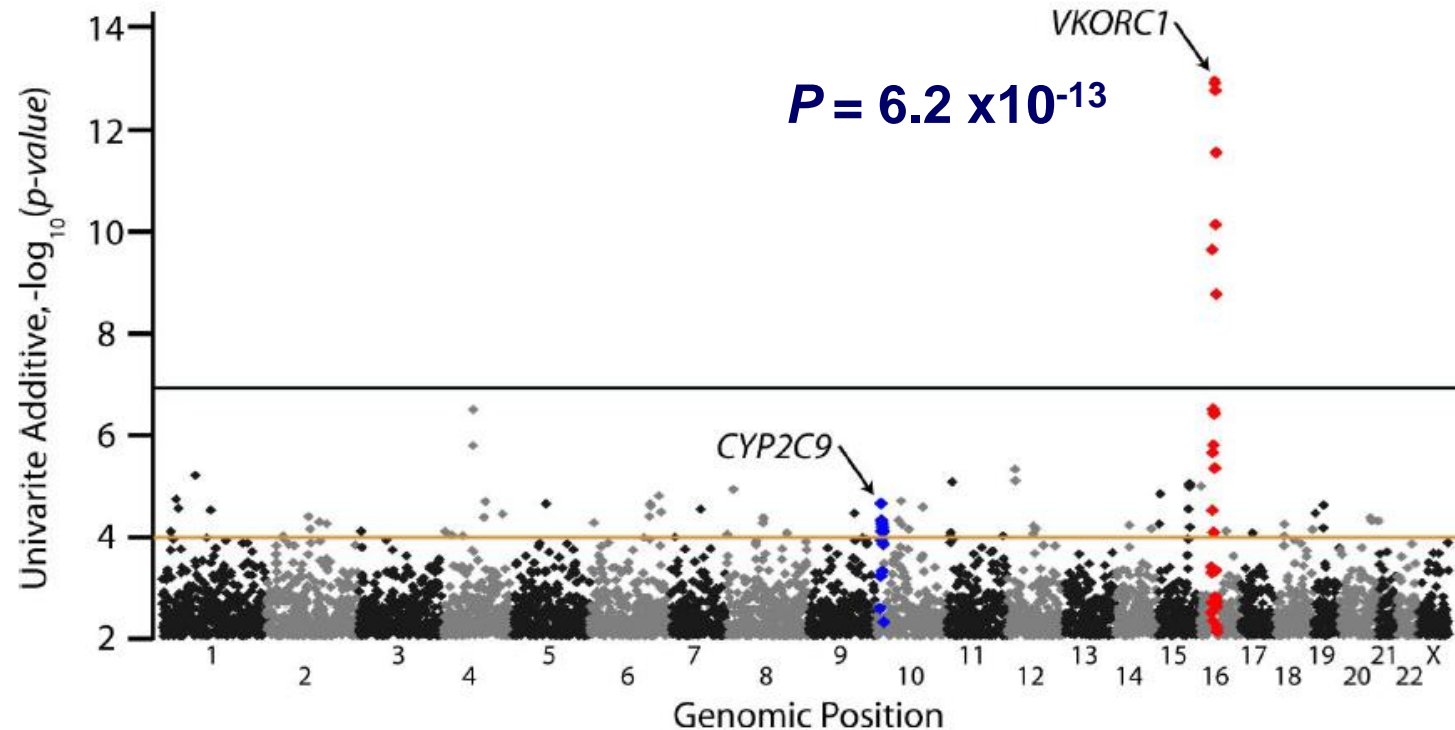
- Η warfarin μπορεί να προκαλέσει αιμοραγίες.
- Η warfarin οδήγησε σε πάνω από 40,000 νοσηλείες στις ΗΠΑ το 2004-05 εξαιτίας ανεπιθύμητων παρενεργειών.
- Εκτεταμένες αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και τροφές.
- Υπάρχει μεγάλη ετερογένεια στην ανταπόκριση μεταξύ ασθενών.



A genome-wide scan for common genetic variants with a large influence on warfarin maintenance dose

Gregory M. Cooper,¹ Julie A. Johnson,^{2,3} Taimour Y. Langae,² Hua Feng,² Ian B. Stanaway,¹ Ute I. Schwarz,⁴ Marylyn D. Ritchie,⁵ C. Michael Stein,⁶ Dan M. Roden,⁶ Joshua D. Smith,¹ David L. Veenstra,⁷ Allan E. Rettie,⁸ and Mark J. Rieder¹

¹Department of Genome Sciences, University of Washington, Seattle; ²Department of Pharmacy Practice and Center for Pharmacogenomics and ³Department of Medicine (Cardiovascular Medicine), University of Florida, Gainesville; ⁴Division of Clinical Pharmacology, Department of Medicine, Schulich School of Medicine and Dentistry, University of Western Ontario, London, ON; Departments of ⁵Molecular Physiology and Biophysics and ⁶Pharmacology and Medicine, Vanderbilt University, Nashville, TN; and Departments of ⁷Pharmacy and ⁸Medicinal Chemistry, University of Washington, Seattle



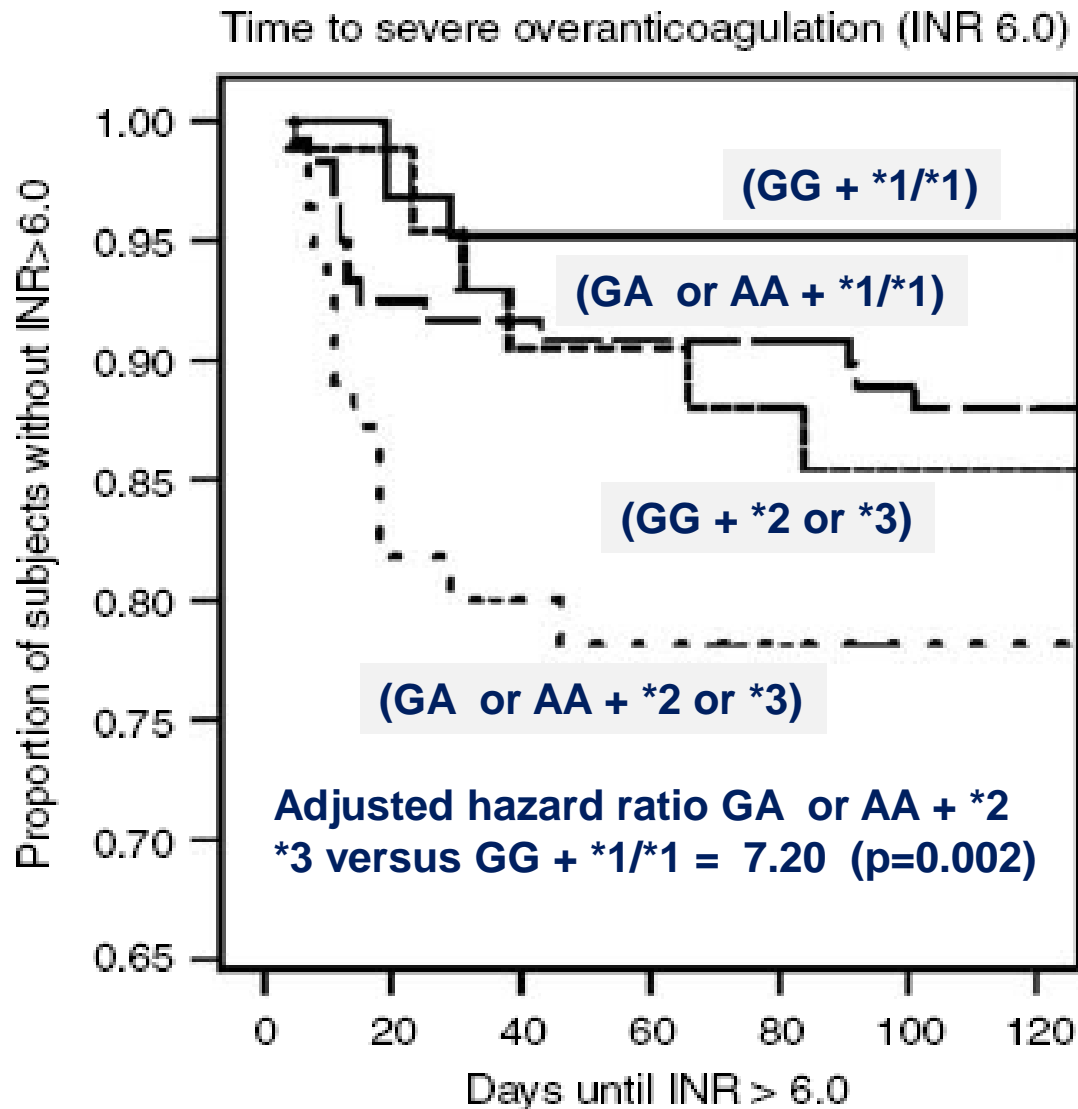
Η θεραπεία με Warfarin στην πράξη

VKORC1 (-1639G>A)

1. GG
2. GA or AA

CYP2C9

1. *1*1
2. *1/*2 or *1/*3



FDA: Δόσεις warfarin ως προς τον αντίστοιχο γονότυπο στις οδηγίες του φαρμάκου στις ΗΠΑ



U.S. Food and Drug Administration



[FDA Home Page](#) | [Search FDA Site](#) | [FDA A-Z Index](#) | [Contact FDA](#)

FDA News

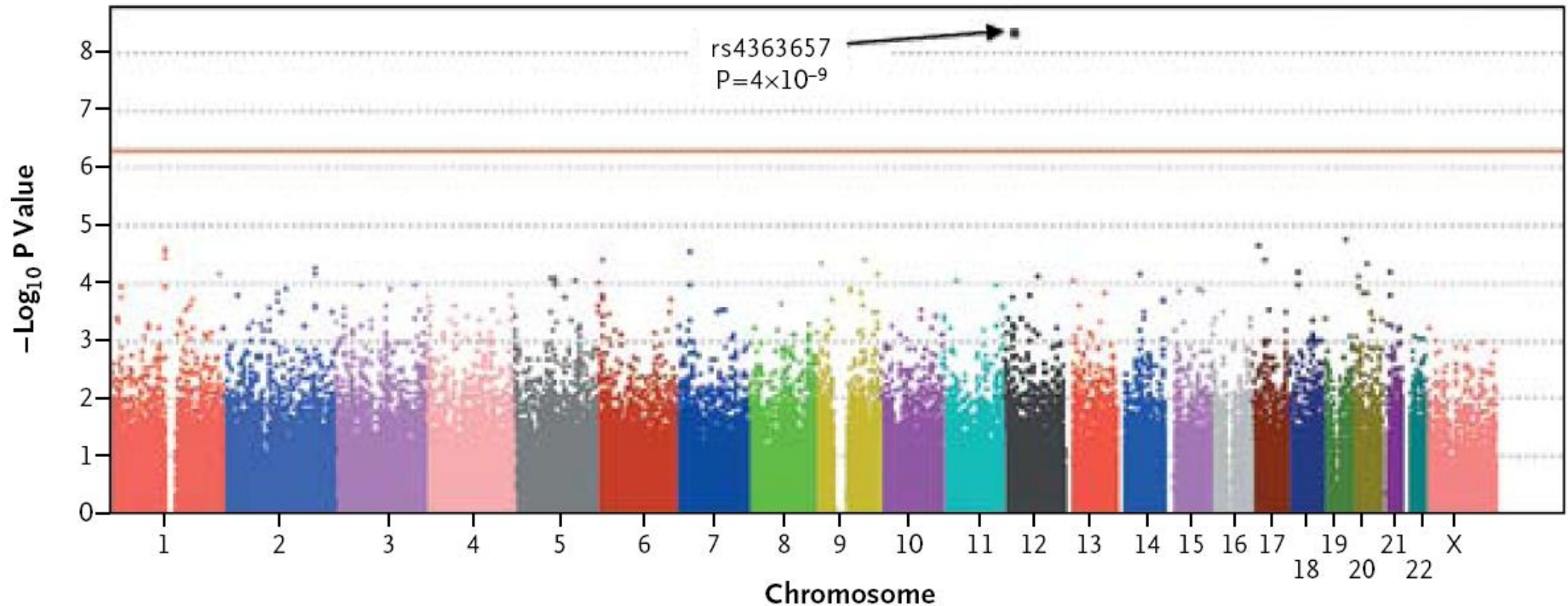
Range of Expected Therapeutic Warfarin Doses Based on CYP2C9 and VKORC1 Genotype

VKORC1	CYP2C9					
	*1/*1 ("normal")	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
GG ("normal")	5-7 mg	5-7 mg	3-4 mg	3-4 mg	3-4 mg	0.5-2 mg
AG	5-7 mg	3-4 mg	3-4 mg	3-4 mg	0.5-2 mg	0.5-2 mg
AA	3-4 mg	3-4 mg	0.5-2 mg	0.5-2 mg	0.5-2 mg	0.5-2 mg

Adapted from U.S. Food and Drug Administration. Coumadin drug label. Approved January 22, 2010.⁷

One-third of patients receiving warfarin metabolize it quite differently than expected. Research has shown that some of the unexpected response to warfarin depends on a patient's variants of the genes CYP2C9 and VKORC1.

SLCO1B1 και κίνδυνος μυοπάθειας στη θεραπεία με simvastatin



SLCO1B1 rs4363657 συνδέεται στενά με την αλλαγή c.521T>C ($r^2=0.97$)

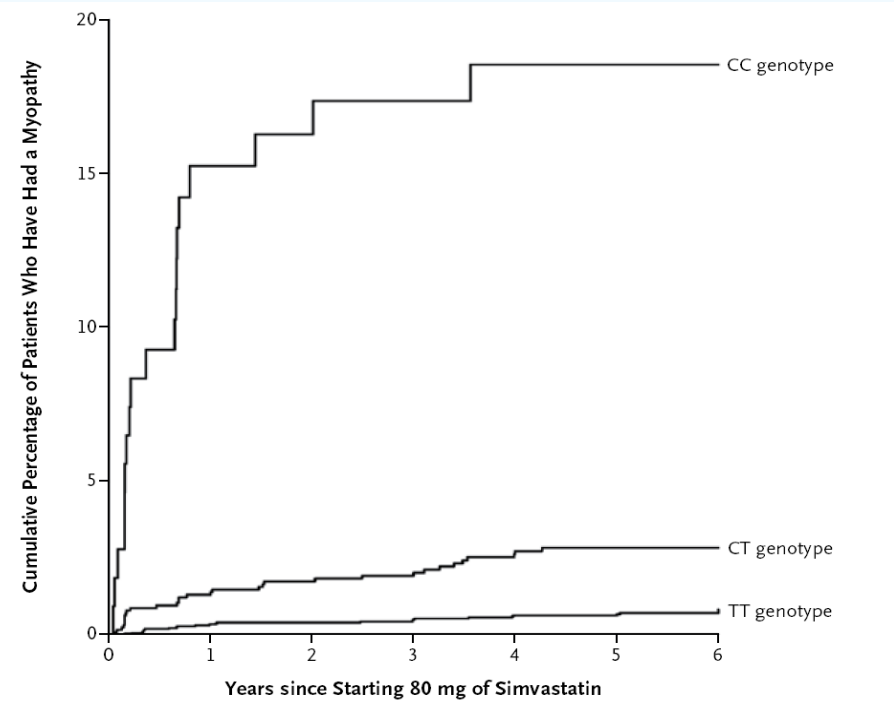


SLCO1B1 και κίνδυνος μυοπάθειας στη θεραπεία με simvastatin

Εμφάνιση μυοπάθειας

Genotype	Population Frequency	Year 1			
				Attributable to genotype	
		no.	%	no.	% of total
TT	0.730	12	0.34	0	0
CT	0.249	17	1.38	12.8	75
CC	0.021	16	15.25	15.6	98
All genotypes	1.000	45	0.91	28.4	63

Genotype	Population Frequency	Year 5			
				Attributable to genotype	
		no.	%	no.	% of total
TT	0.730	21	0.63	0	0
CT	0.249	32	2.83	24.9	78
CC	0.021	19	18.55	18.4	97
All genotypes	1.000	72	1.56	43.3	60



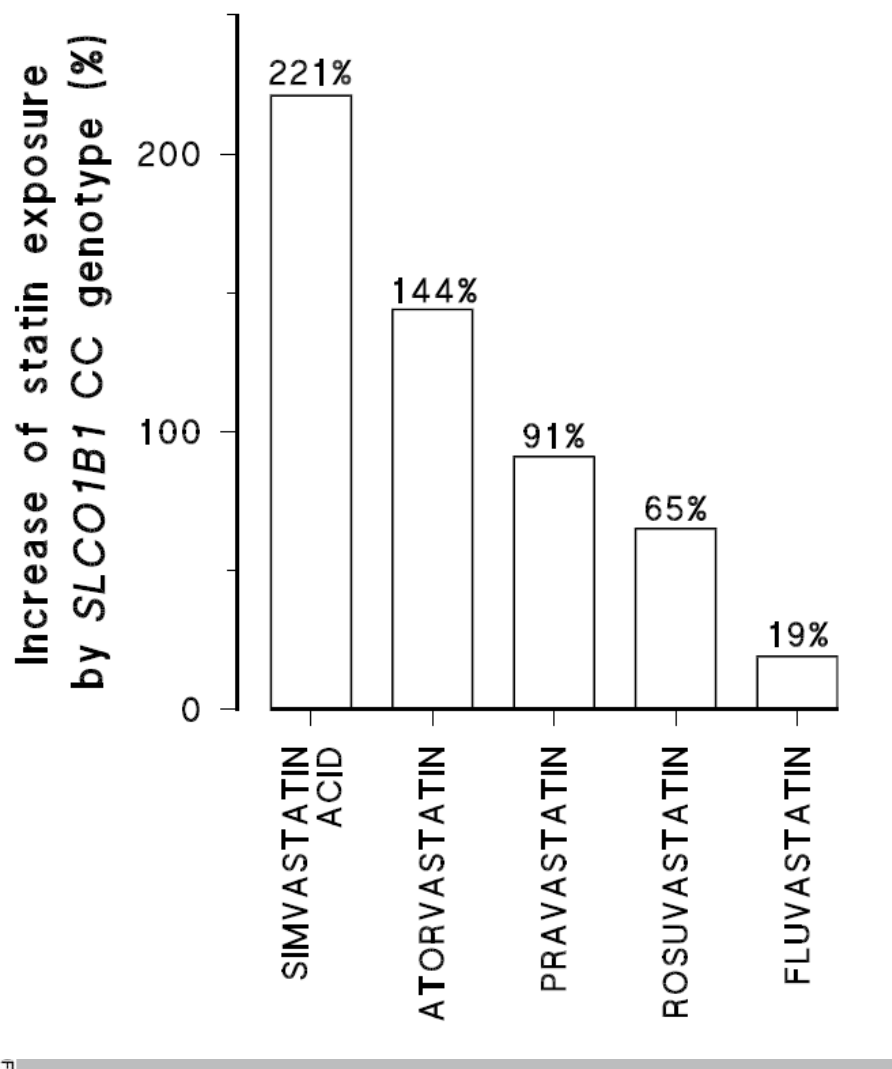
OR 4.5 (95% CI, 2.6-7.7) ανά αντίγραφο του C αλληλομόρφου

OR 16.9 (95% CI, 4.7-61.1) σε CC vs. TT

>60% των περιπτώσεων μυοπάθειας οφείλονται στο C αλληλόμορφο



Ο γονότυπος *SLCO1B1* έχει διαφορετικά αποτελέσματα ανά στατίνη

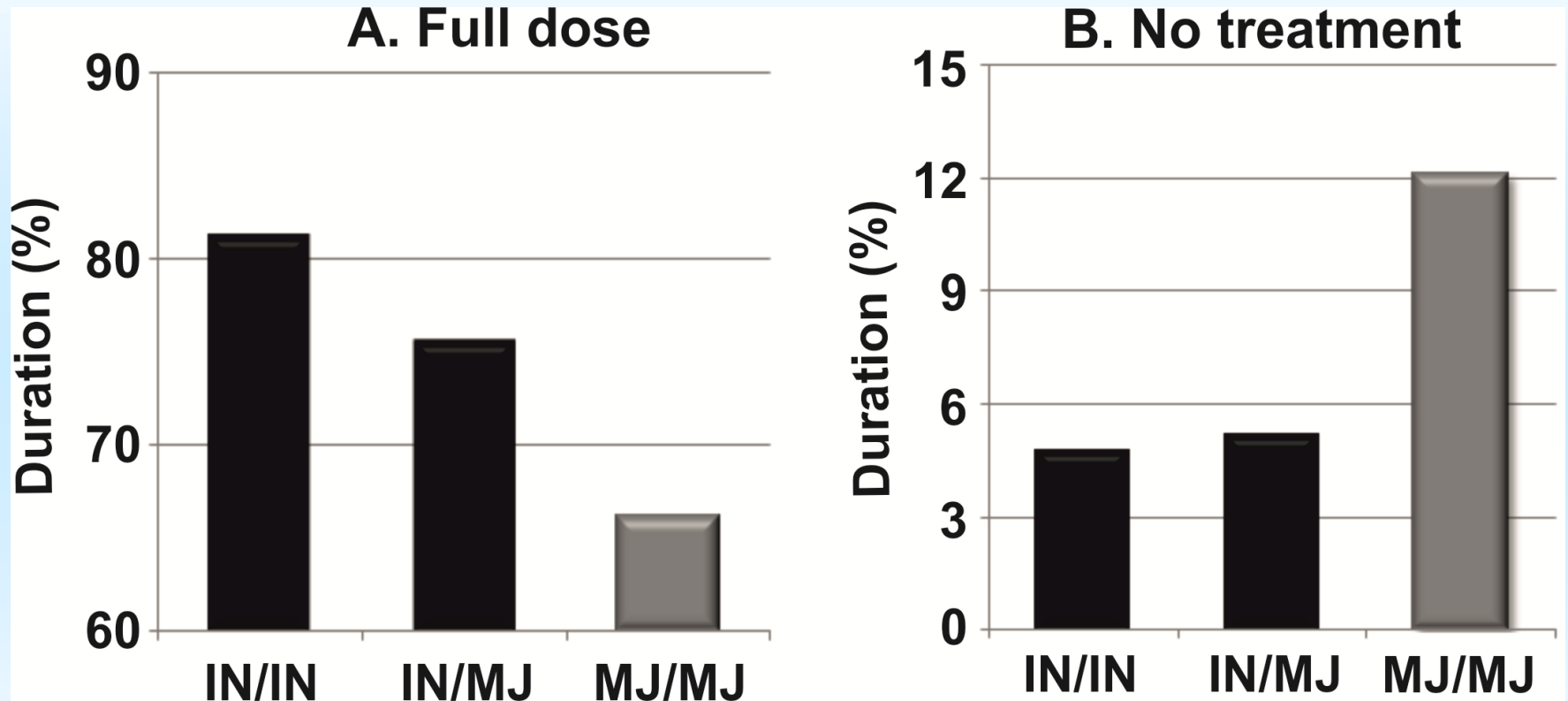


Μπορεί η ανάλυση του γονιδίου *SLCO1B1* να χρησιμοποιηθεί για την εξατομίκευση της θεραπείας με στατίνες και την επιλογή της κατάλληλης δόσης;

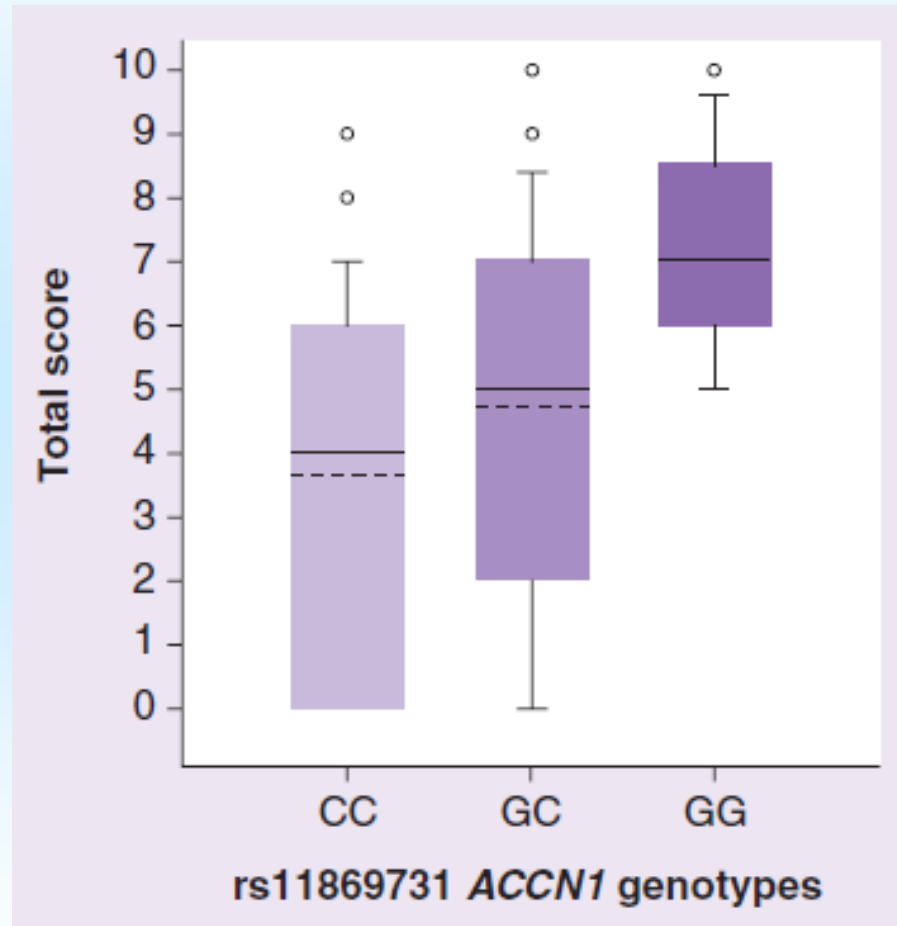
Φαρμακογονιδιωματική και έρευνα:

**Εφαρμογές σε νέα φάρμακα
και νέες ασθένειες**

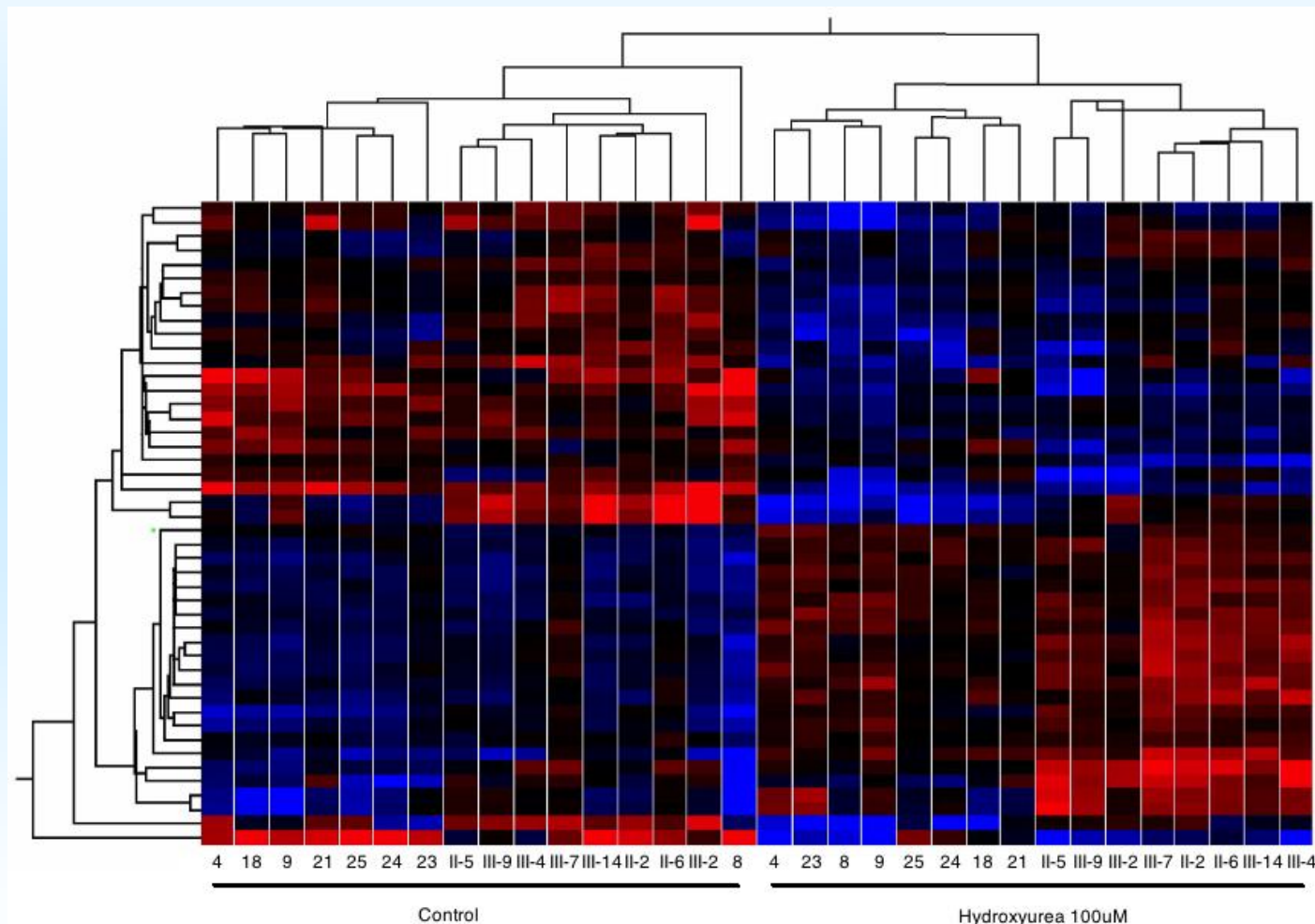
Τοξικότητα στην 6'MP και μικροδορυφόροι στον υποκινητή του γονιδίου *TPMT*



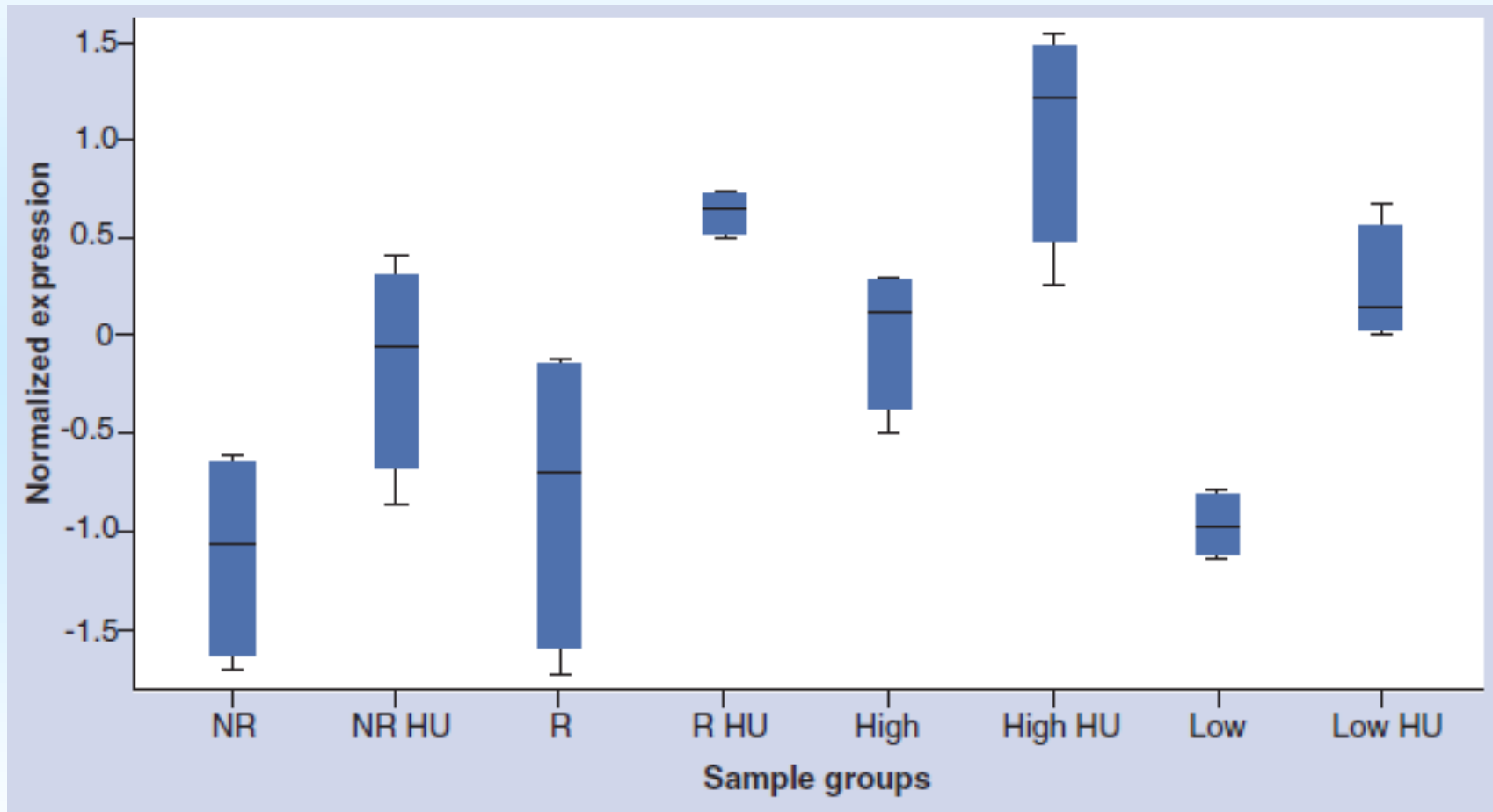
Η ανταπόκριση στη θεραπεία με λίθιο μανιοκαταθλιπτικών ασθενών σχετίζεται με το γονίδιο *ACCN1*: Πιθανές προεκτάσεις σε περιπτώσεις αυτοκτονικού ιδεασμού



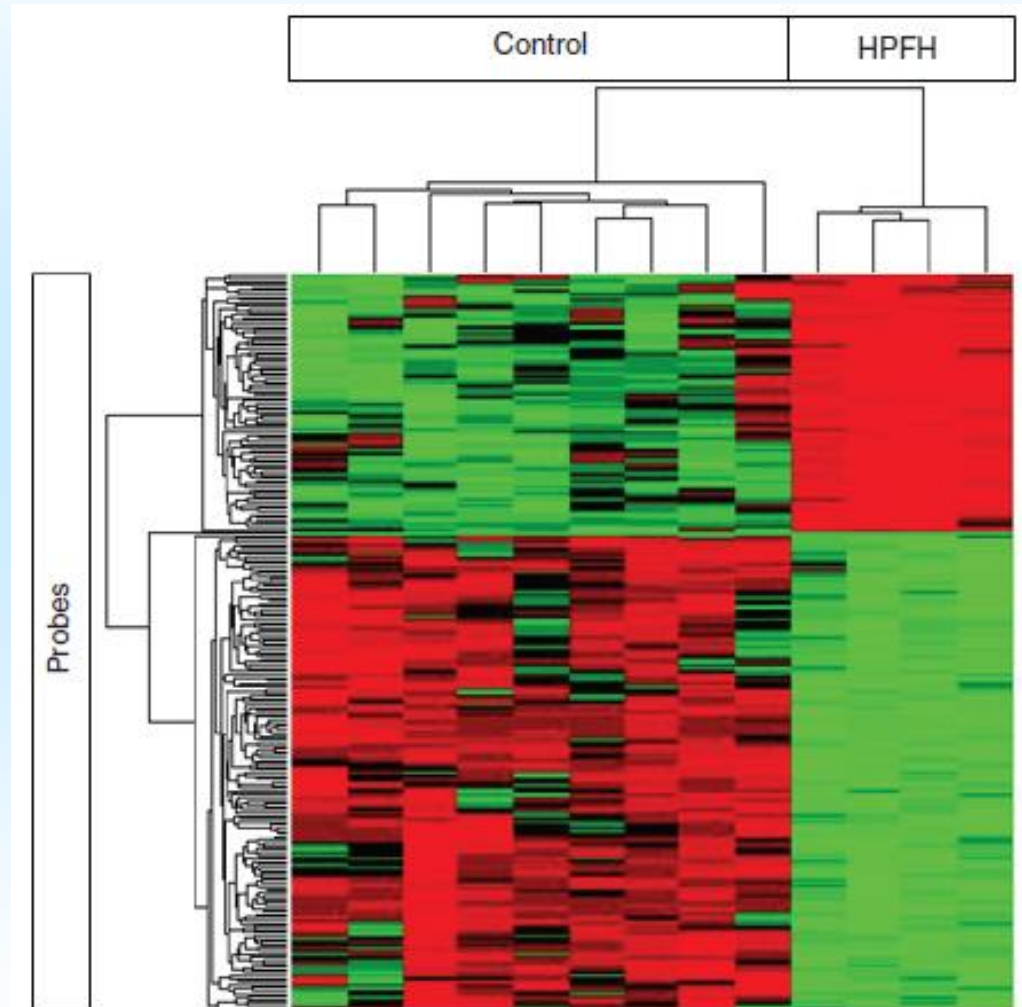
Η ανταπόκριση ασθενών με β-μεσογειακή αναιμία στη θεραπεία με υδροξουρία σχετίζεται με την έκφραση του γονιδίου *KLF10*



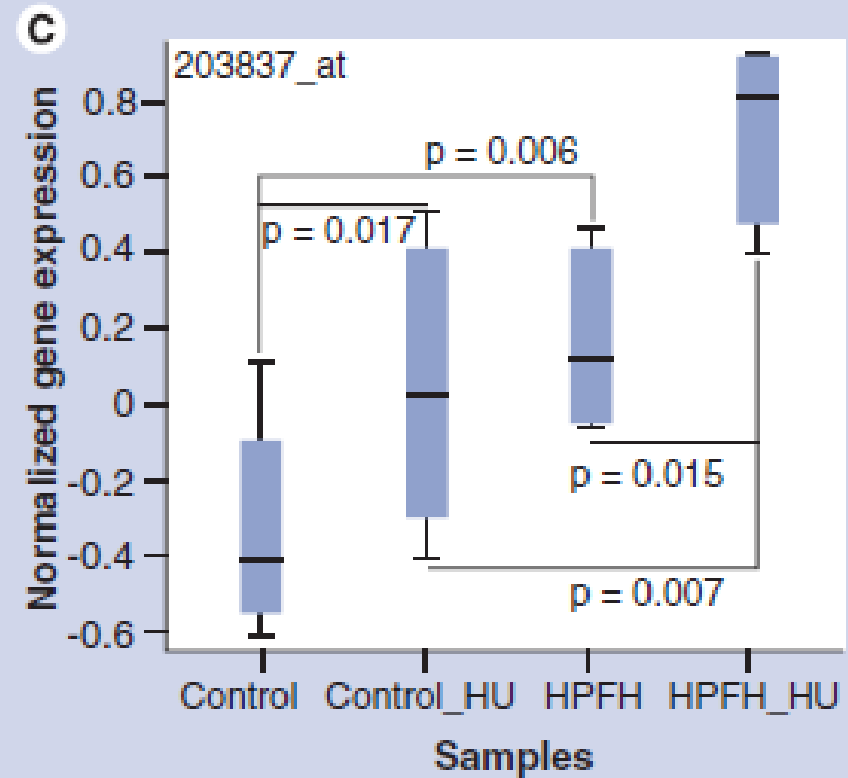
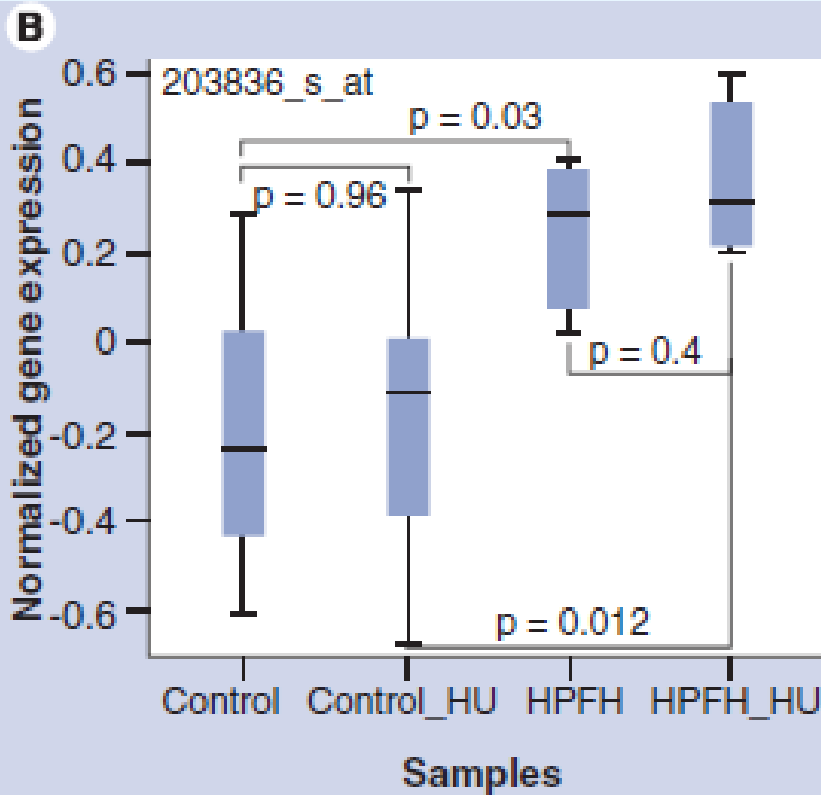
Η ανταπόκριση ασθενών με β-μεσογειακή αναιμία στη θεραπεία με υδροξουρία σχετίζεται με την έκφραση του γονιδίου *KLF10*



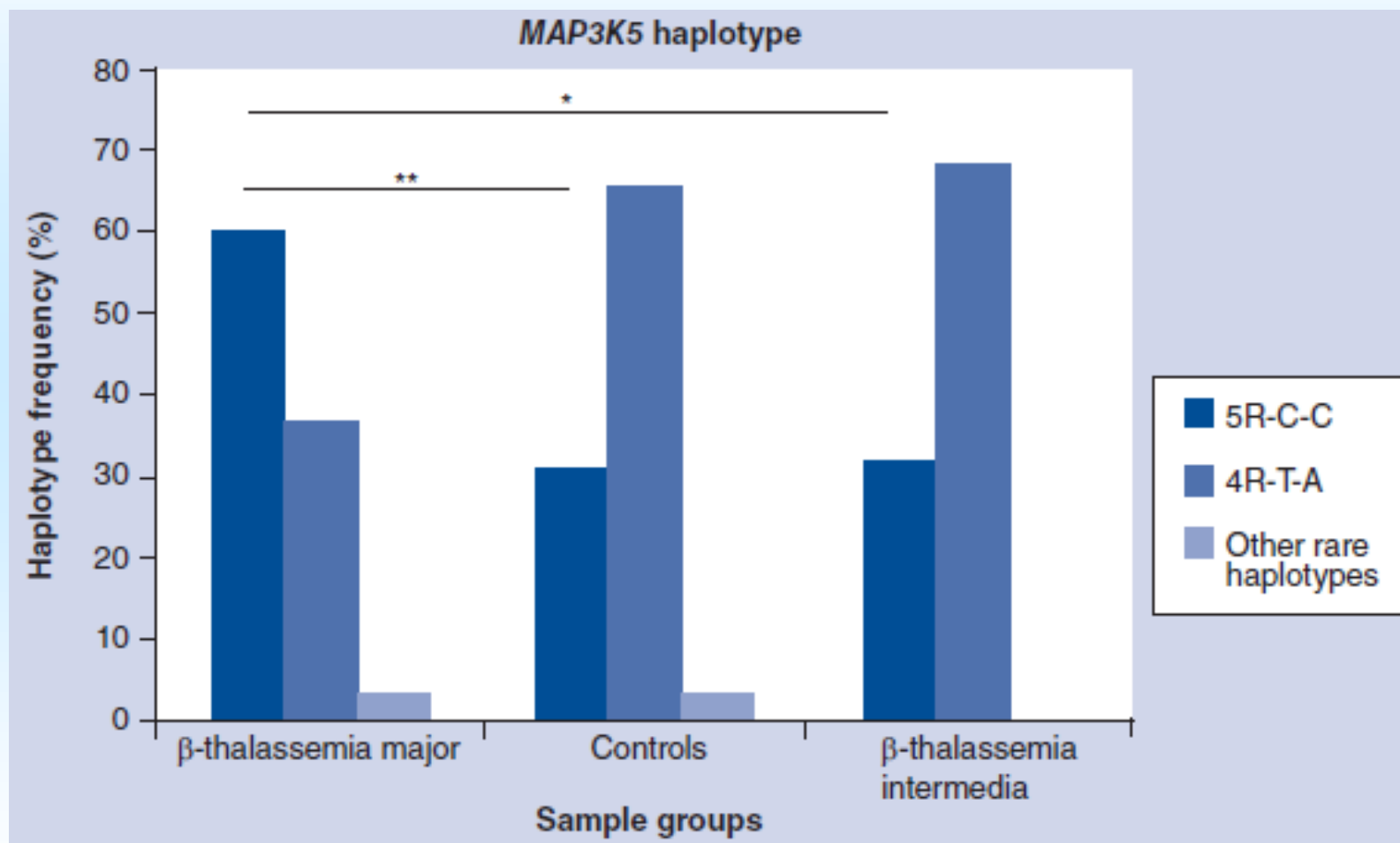
Η ανταπόκριση ασθενών με β-μεσογειακή αναιμία στη θεραπεία με υδροξυουρία σχετίζεται με την έκφραση του γονιδίου *MAP3K5*



Η ανταπόκριση ασθενών με β-μεσογειακή αναιμία στη θεραπεία με υδροξυουρία σχετίζεται με την έκφραση του γονιδίου *MAP3K5*



Η μικροδορυφορική αλληλουχία GCGCG στον υποκινητή του *MAP3K5* γονιδίου σχετίζεται με τη βαρύτητα της β-μεσογειακής αναιμίας



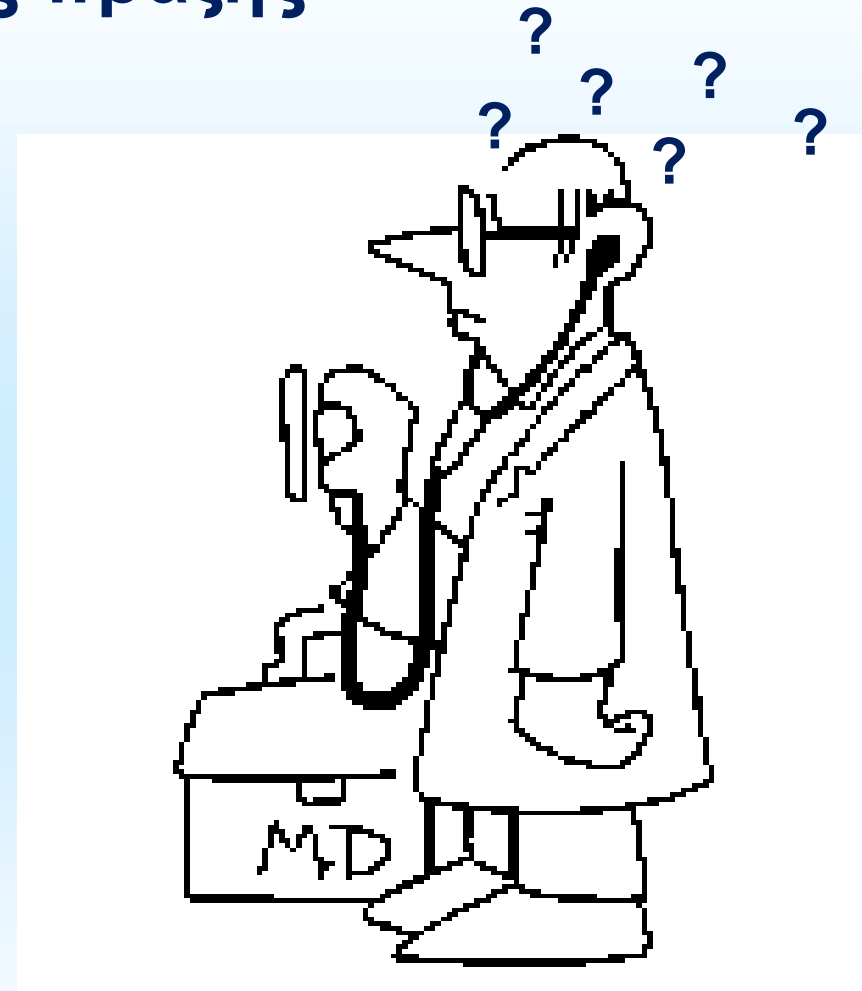
**Ενσωμάτωση της
Φαρμακογονιδιωματικής
στην κλινική πράξη**



**Εκθετική αύξηση δημοσιεύσεων στο πεδίο της
φαρμακογονιδιωματικής => Επιτακτική ανάγκη
εκπαίδευσης ιατρών και βιοεπιστημόνων!!**



Γεφύρωση του κενού μεταξύ έρευνας και κλινικής πράξης



Το παράδειγμα του Erasmus MC

Drug :

Dose:

Blood conc.

Co-medicatie:

- Problem:..
- Screening prior to therapy
 - High blood conc.
 - Low blood conc.
 - No effect
 - Side effects, being:

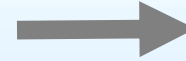
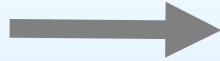
Accoord patient voor het laten uitvoeren van DNA onderzoek in relatie tot geneesmiddeltherapie :

(handtekening patient)

- CYP1A2
- CYP2B6
- CYP2C8
- CYP2C9
- CYP2C19
- CYP2D6 (AmpliChip: 33 varianten)
- CYP3A4
- CYP3A5
- TPMT
- Pseudocholinesterase (BChE)
- UGT1A1*28
- VKORC1 (coumarine-overgevoeligheid)
- VKORC1 (coumarine-resistentie)
- Unknown
- Other, being:

* Zie: www.erasmusmc.nl/farmacogenetica voor meer informatie over de specifieke polymorfismen

Έλεγχος γονιδίου CYP2D6



Erasmus MC
Aanvraag Farmacogenetisch Onderzoek

Afdeling Klinische Chemie
Farmacogenetisch Laboratorium

ICM, (genetisch)
Eindeel door International Federation for Clinical Chemistry
(IFCC) als International Reference Laboratory

Naam: _____
Aanvraag arts: _____
Telefoonnummer: _____
E-mail: _____
Uitloper nummer naar: _____
Zaaknummer: _____
Adres: _____
Procedu & Plaats: _____

Voor farmacogenetisch onderzoek is ook de ICD10-code van belang. Afdeling Klinische Chemie, Erasmus MC, v. Drieveldzijde 226, 3015 CE Rotterdam. Verwijding kan bij kamertelefoonnummer.
Contact: Dr. R.H.M. Van Schaik, klinisch chemicus (010-753311), e-mail: r.vanschaik@erasmusmc.nl
Dr. T. van Galbe (klinisch chemicus farmacie) of Dr. S. Martho (laboratoriumhoofd) (010-7533020).
NB: De gene worden niet verspreid zonder deze informatie kan de juiste diagnose niet worden geplaatst.

Geneesmiddelen: CYP1A2 CYP2D6
 CYP2C8 CYP2C9
Bioscoopgegevens: CYP2C19 CYP2C18
Co-medicatie: CYP2D6 (AmplChip: 23 varianten)
 CYP3A4
 CYP3A5
Ziekte: Screening voor aanvang therapie
 Onverwogen hoge bloedspiegel
 Onverwogen lage bloedspiegel
 Geen effect
 Bijwerkingen, naam(s): _____
 VKORC1 (posttranslatieve overgevoeligheid)
 VKORC1 (posttranslatieve resistensie)
 Cholesterol
 Anders, n.l.: _____

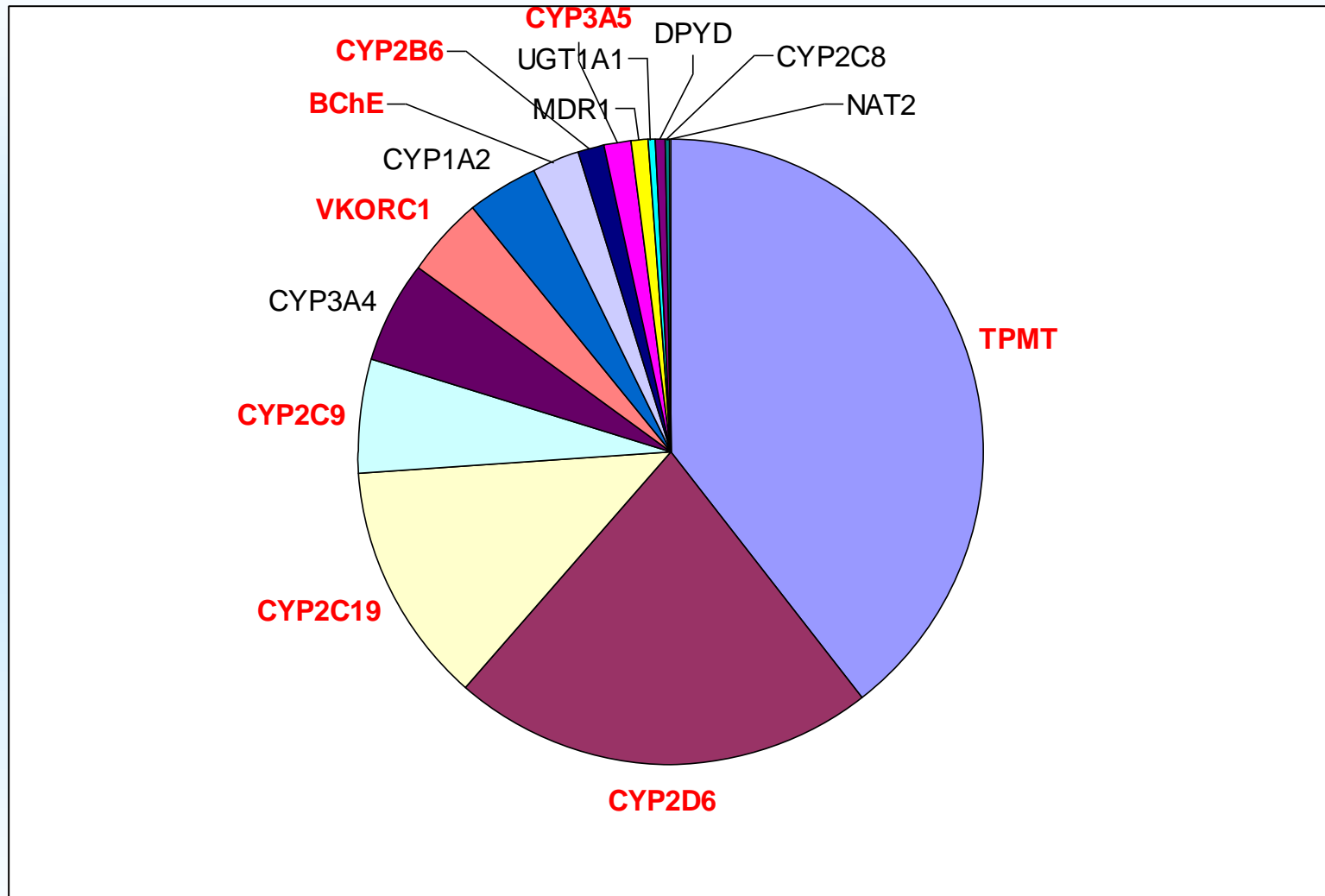
Aanvraag voor het gene
aanvraag voor het cholesterol
naam of patiëntnummer: _____

* Zie: www.erasmusmc.nl/farmacogenetica voor
meer informatie over de specifieke geneesmiddelen



Θεραπεία με Imipramine:
Παρενέργειες!!!!

Φαρμακογονιδιωματικές αναλύσεις στο Erasmus MC (n=1050)



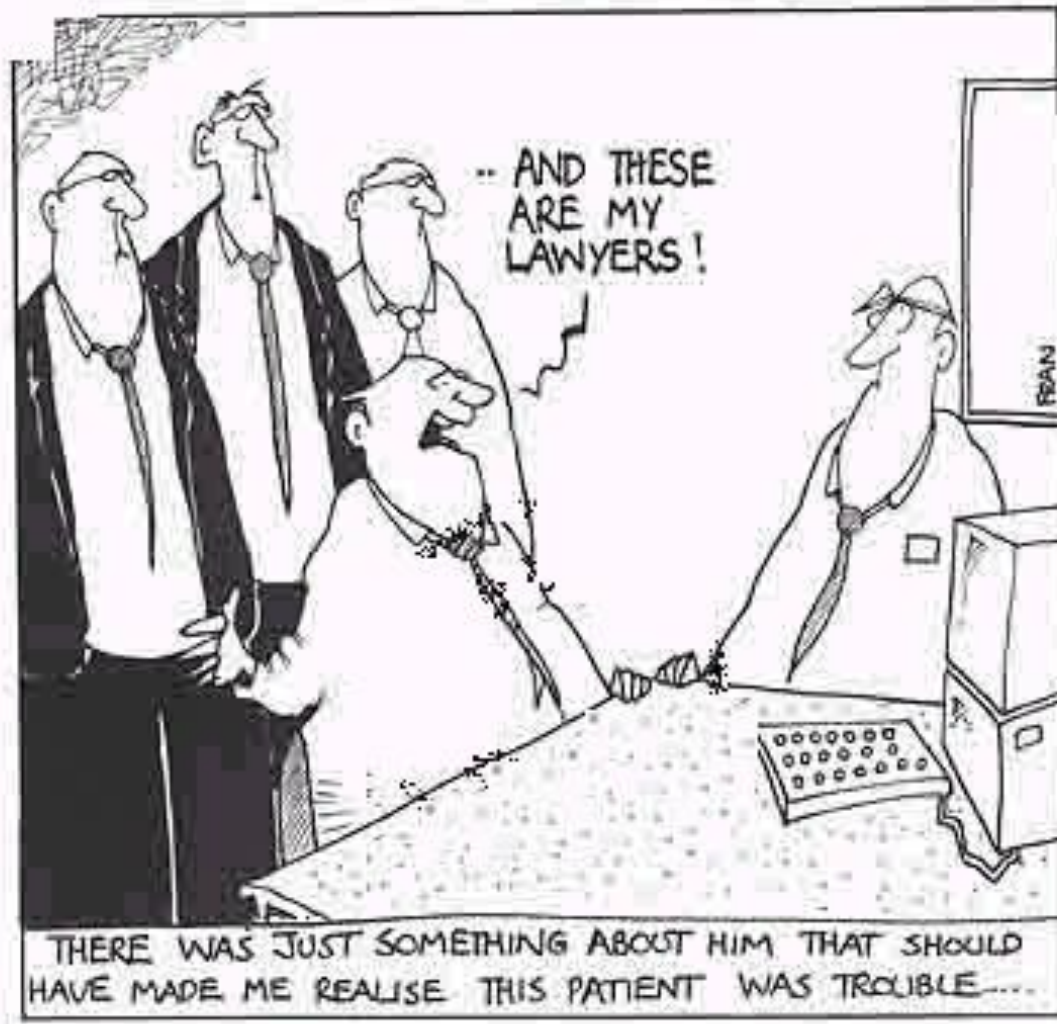
Να δώσω ή να μην δώσω;;

Επαρκείς αποδείξεις για την χορήγηση tamoxifen με βάση το γονίδιο *CYP2D6*

ΜΗ επαρκείς αποδείξεις για την χορήγηση tamoxifen με βάση το γονίδιο *CYP2D6*



Ευαισθητοποίηση του κοινού



The- iP(Gx)hone



Back

Race:

African Am. Asian Cauc/Other Unk/Mixed

Amiodarone: Yes No

Carbamazepine, phenytoin, rifampin, or rifampicin: Yes No

? Accept disclaimer:

Calculate Dose

Estimated Dose: 23.7 mg/week

The QuantumDX Q-Poc do-it-yourself prototype pharmacogenetic testing device



Sir John Burn, Newcastle, UK

Φαρμακογονιδιωματική και αναπτυσσόμενες χώρες

- Πολλά φαρμακευτικά σκευάσματα για την θεραπεία των περισσότερων ασθενειών
 - Σημαντικές διαφορές στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας
 - Απρόβλεπτες οι παρενέργειες.
-
- Υπάρχει δυνατότητα εφαρμογής της φαρμακογονιδιωματικής στις υπανάπτυκτες και αναπτυσσόμενες χώρες;

PGENI



Treating the Population.
Impacting the World.

Pharmacogenomics for Every Nation Initiative (www.pgeni.org)



Φαρμακογονιδιωματική και αναπτυσσόμενες χώρες

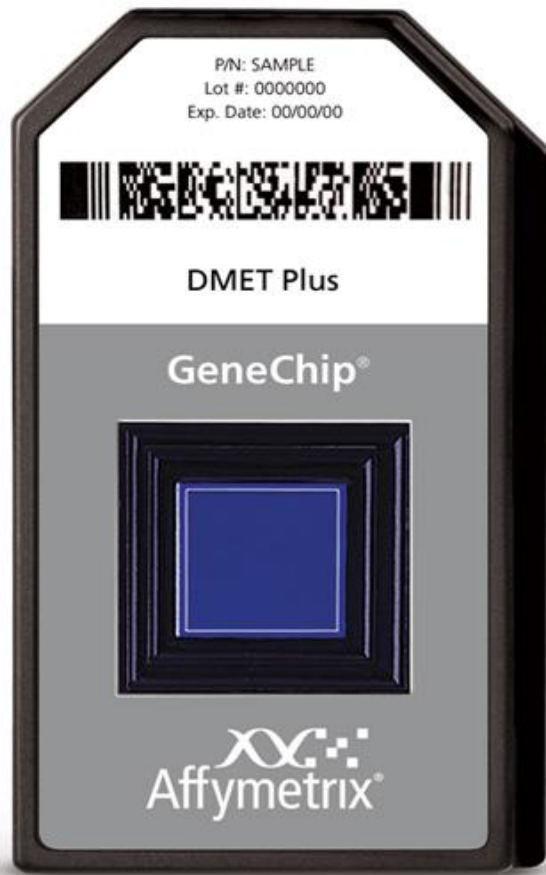
Σκοπός

- Να προάγει και να ενθαρρύνει την ενσωμάτωση της γενετικής πληροφορίας στη λήψη αποφάσεων στον χώρο της Υγείας.
- Να βοηθήσει την ανάπτυξη της φαρμακογονιδιωματικής στον αναπτυσσόμενο κόσμο
- Να συμβάλλει στην ενίσχυση των υποδομών για μελλοντικές μελέτες στο χώρο της φαρμακογονιδιωματικής

Φαρμακογονιδιωματική και αναπτυσσόμενες χώρες

Πλάνο μελέτης

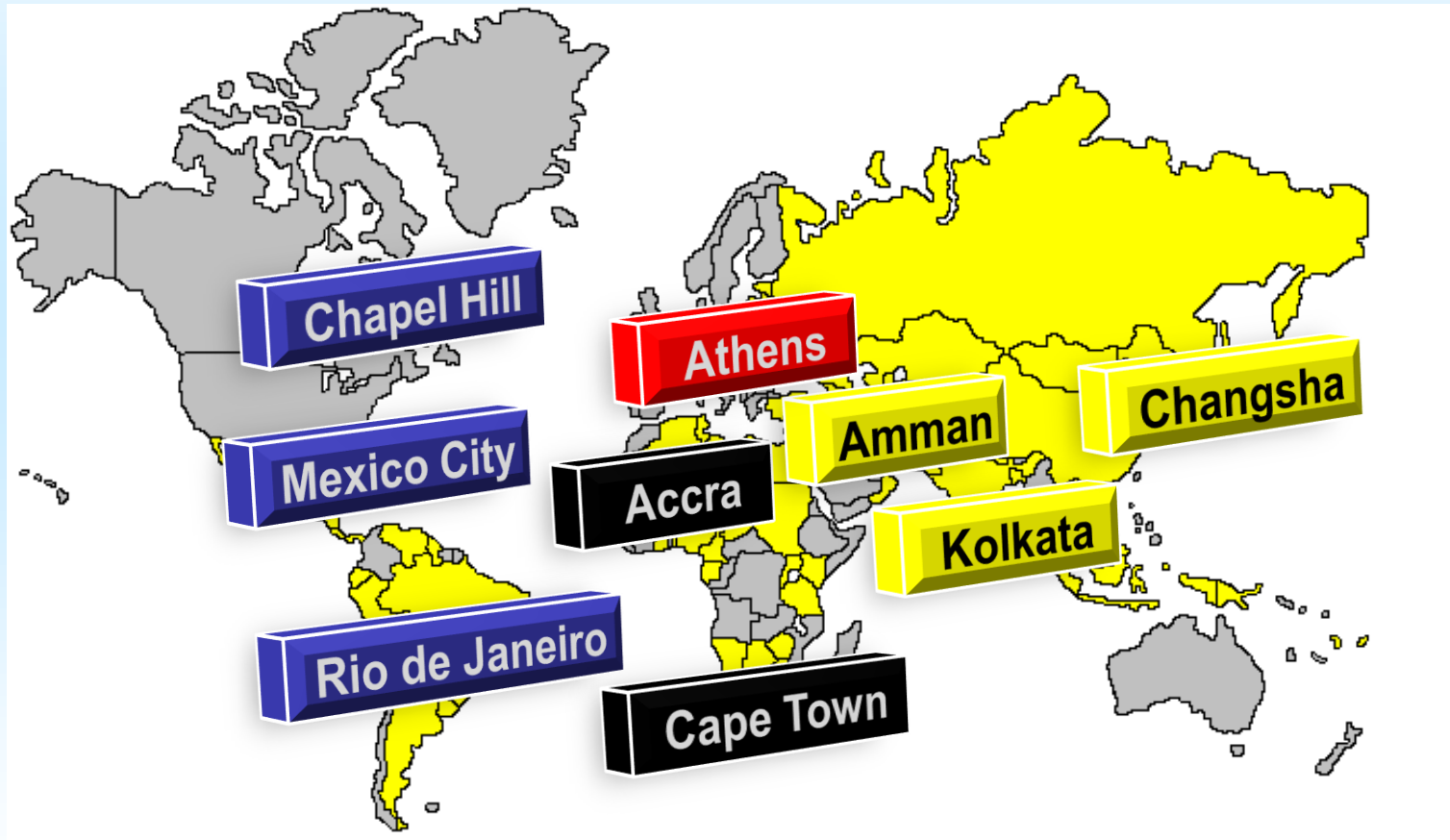
- Επιλογή πληθυσμών από τον αναπτυσσόμενο κόσμο
- Συλλογή 50 (Φάση I) ή 500 (Φάση II) αντιπροσωπευτικών δειγμάτων από κάθε πληθυσμό. Τα μόνα στοιχεία που καταγράφονται από κάθε δείγμα είναι φύλο, ηλικία και εθνότητα για την διατήρηση τη ανωνυμίας.
- Προσδιορισμός του γονοτύπου με τη μικροσυστοιχία DMET (2,200 δείκτες - Affymetrix, Santa Clara, CA, USA)
- Έκδοση, με βάση τα αποτελέσματα, κατευθυντηρίων γραμμών για την λήψη φαρμακευτικής αγωγής / χώρα.

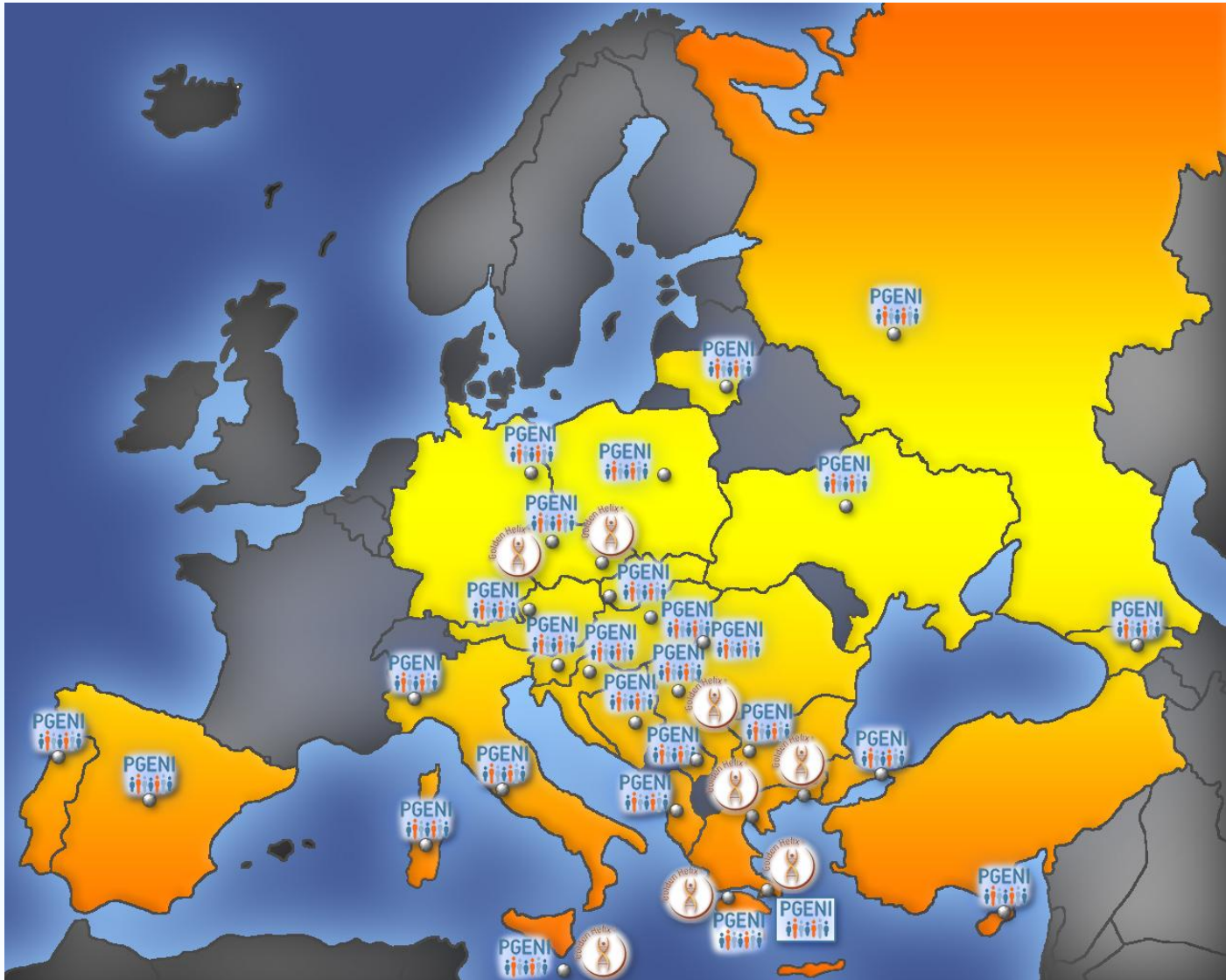


Affymetrix DMET Plus

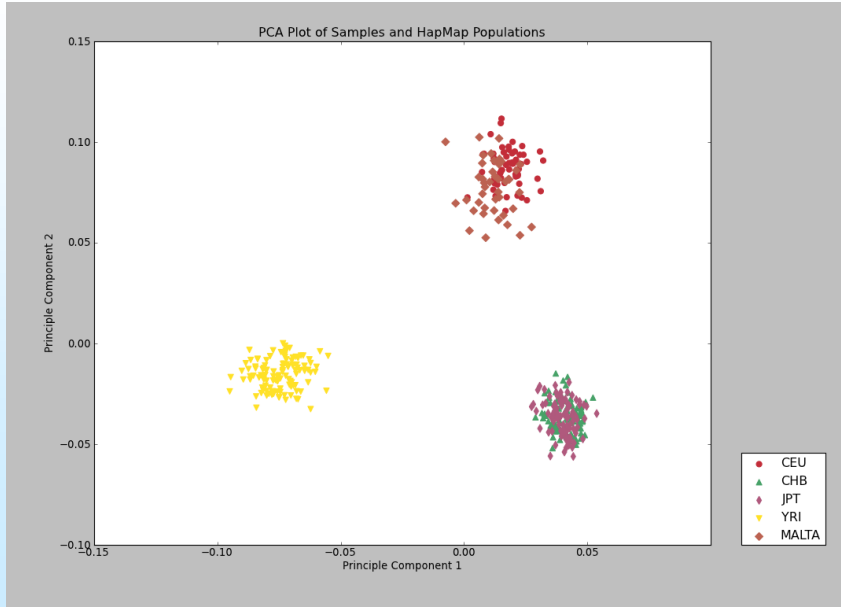
Οδεύοντας προς ένα
παγκόσμιο χάρτη
φαρμακογονιδιωματικής;

9 PGENI Συντονιστικά Κέντρα: Αναγνωρισμένα ερευνητικά κέντρα αριστείας για την διάχυση και εφαρμογή της φαρμακογονιδιωματικής πληροφορίας σε όλον τον κόσμο

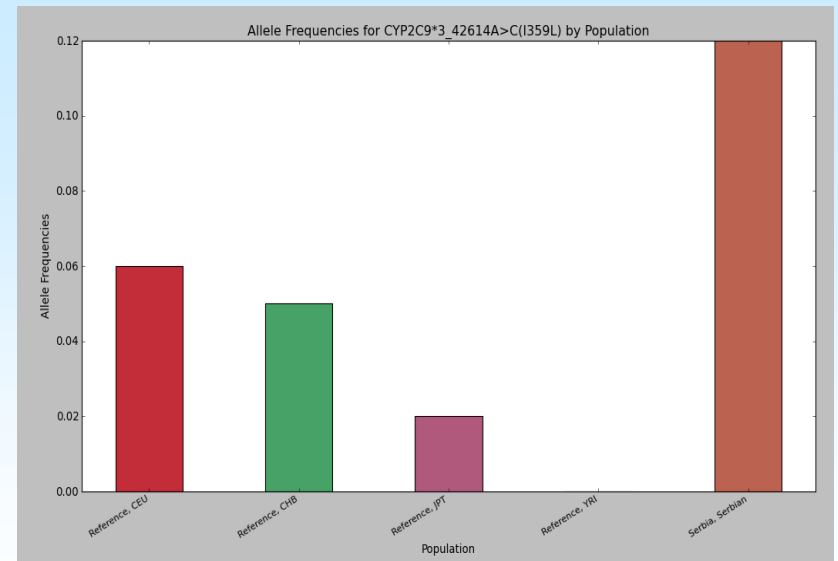
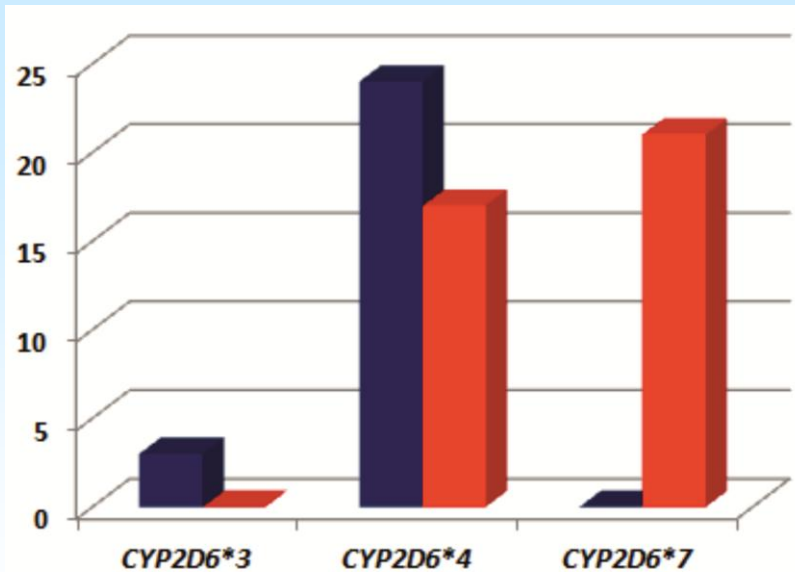
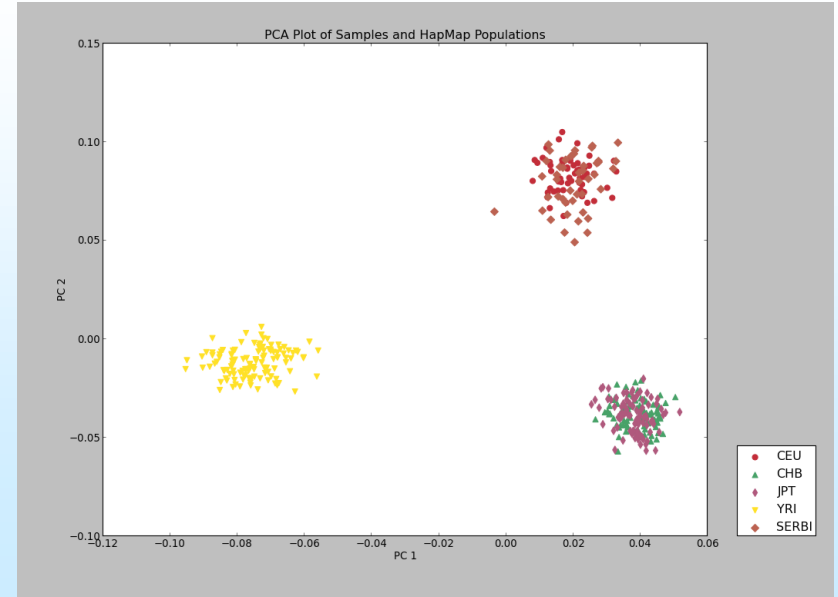




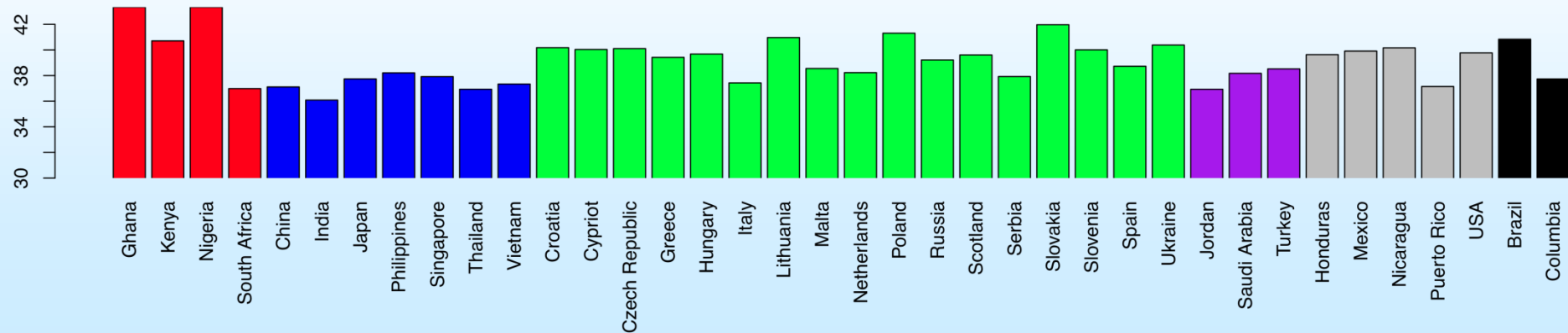
Maltese population



Serbian population



Ο παγκόσμιος Φαρμακογονιδιατικός χάρτης (;)



Διαμόρφωση της δόσης της αντιπηκτικής θεραπείας με warfarin ανά πληθυσμό:

Οδεύοντας προς την θέσπιση κατευθυντήριων γραμμών ανά χώρα;;

Φαρμακογονιδιωματική και δημόσια υγεία

Ευαισθητο-
ποίηση του
κοινού

Εκπαίδευση
ιατρών

Ανάλυση
κόστους

Εργαστη-
ριακές
υποδομές

Πολιτική Βούληση

Ενσωμάτωση της
φαρμακογονιδιωματικής
στην κλινική πράξη



Lindsey Mette



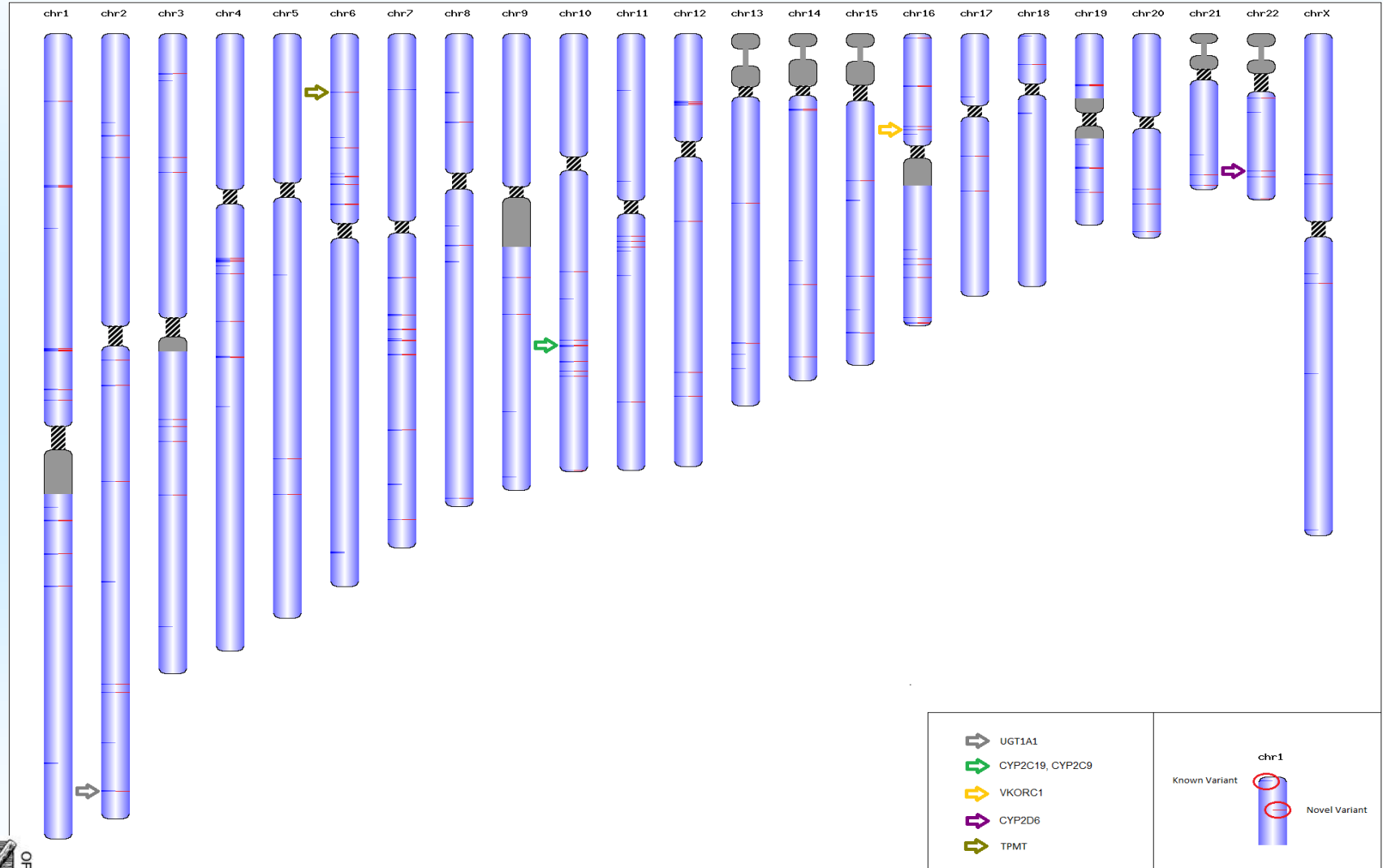
Φαρμακογονιδιωματική και οικονομία



Lindsey Mette

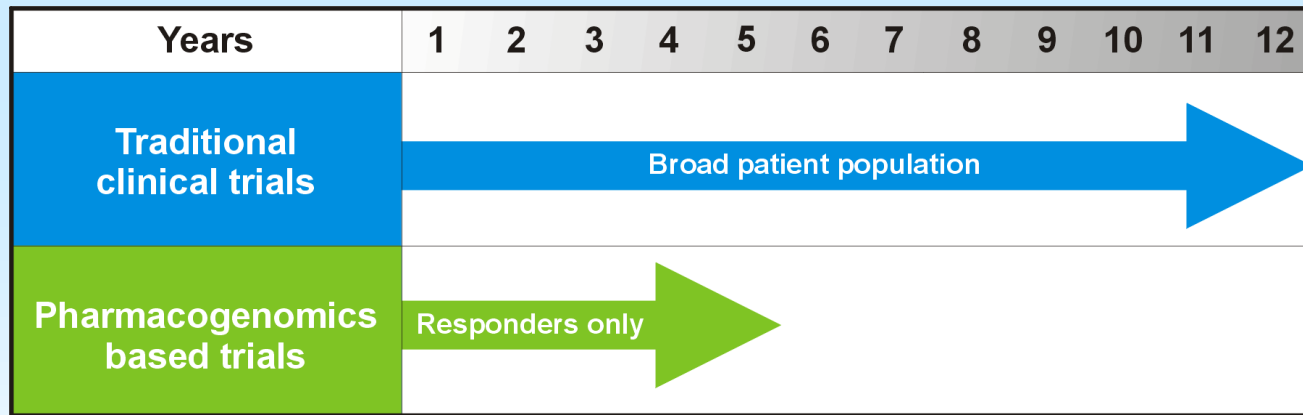


Ανάλυση ολόκληρου του γονιδιώματος και Φαρμακογονιδιωματική



Φαρμακογονιδιωματική και φαρμακοβιομηχανία

- Κατηγοριοποίηση ασθενών σε κλινικές δοκιμές για τη συμμετοχή μόνο εκείνων που αναμένεται να αντιδράσουν θετικά στην θεραπευτική αγωγή.
- Μείωση χρόνου, κόστους και πιθανότητας αποτυχίας κλινικών δοκιμών επιταχύνοντας την έλευση ενός φαρμάκου στην αγορά.



- Επαναφορά στην αγορά φαρμάκων που είχαν προηγουμένως αποσυρθεί ως ακατάλληλα.

Συμπεράσματα

Η Φαρμακογονιδιωματική προβλέπεται να αποτελεί μέρος της ιατρικής πρακτικής σε μια δεκαετία.

Για μεγάλες φαρμακευτικές εταιρείες, η φαρμακογονιδιωματική θεωρείται σαν μια βοηθητική τεχνολογία στην ανάπτυξη φαρμάκων, ενώ αποτελεί επενδυτική ευκαιρία πρώτης γραμμής από μεγάλους επενδυτικούς οίκους και κεφάλαια του εξωτερικού.

Τόσο οι ασφαλιστικές εταιρείες, όσο και οι απαιτήσεις των ίδιων των ασθενών αναμένεται να έχουν επίπτωση στην υιοθέτηση της φαρμακογονιδιωματικής στην ιατρική πράξη.

Ηθικά και κοινωνικά διλήμματα πρέπει να υπερπηδηθούν για την πλήρη υιοθέτηση της φαρμακογονιδιωματικής.

Ηθικά διλήμματα

- Ασφαλιστικές εταιρείες:

1. Ποιές φαρμακογενετικές αναλύσεις να καλύπτονται;
2. Σε ποιά τιμή;
3. Αποφυγή στιγματισμού και αποκλεισμού ασθενών.

- Προστασία ασθενών και προσωπικών δεδομένων:

1. Χρήση «ανώνυμων» δεδομένων, ειδικά σε επιδημιολογικές μελέτες,
2. Χρήση μοντέλων και αλγορίθμων για την απόκρυψη των ευαίσθητων προσωπικών δεδομένων από τα υπόλοιπα γενετικά και φαινοτυπικά δεδομένα,
3. Ρυθμιστικός έλεγχος στην πώληση «προγνωστικών» test κατευθείαν στους πολίτες [μέσω, π.χ. τηλεφώνων (cold calls), internet, κ.λπ.].

Διαχωρισμός Φαρμακογονιδιωματικής και «προγνωστικής γονιδιωματικής»

Cumulative Association of Five Genetic Variants with Prostate Cancer

S. Lilly Zheng, M.D., Jielin Sun, Ph.D., Fredrik Wiklund, Ph.D., Shelly Smith, M.S.,
Pär Stattin, M.D., Ph.D., Ge Li, M.D., Hans-Olov Adami, M.D., Ph.D.,
Fang-Chi Hsu, Ph.D., Yi Zhu, B.S., Katarina Bälter, Ph.D.,
A. Karim Kader, M.D., Ph.D., Aubrey R. Turner, M.S., Wennuan Liu, Ph.D.,
Eugene R. Bleecker, M.D., Deborah A. Meyers, Ph.D., David Duggan, Ph.D.,
John D. Carpten, Ph.D., Bao-Li Chang, Ph.D., William B. Isaacs, Ph.D.,
Jianfeng Xu, M.D., D.P.H., and Henrik Grönberg, M.D., Ph.D.

**Υπάρχει η δυνατότητα πρόγνωσης σποραδικού
καρκίνου με γενετικές αναλύσεις στις μέρες μας;**