

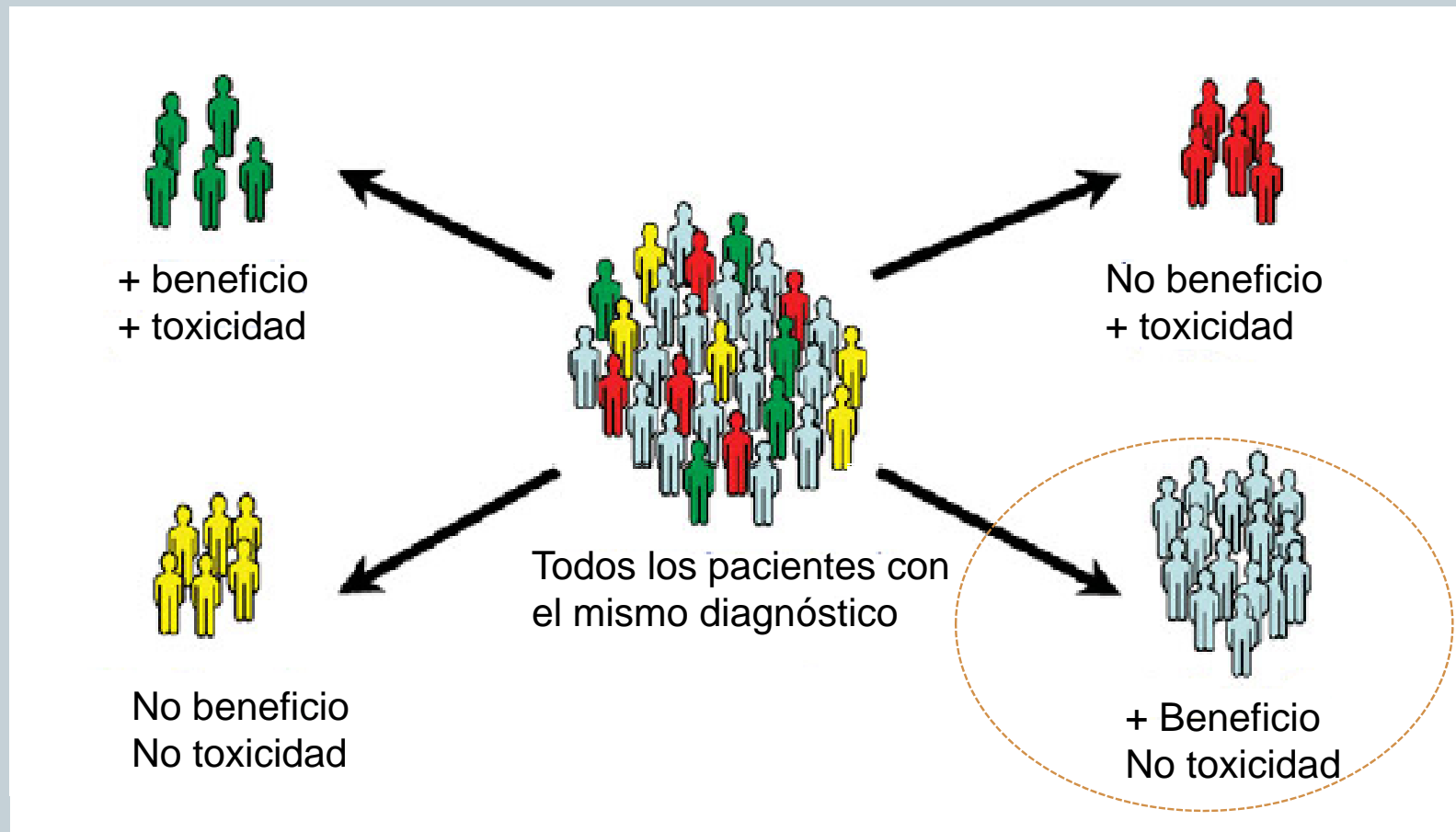
Complementariedad de la Farmacogenética y Farmacocinética en la Optimización Terapéutica

Patricio Más Serrano

Grupo PK-gen

Hospital General Universitario de Alicante

Variabilidad en la respuesta



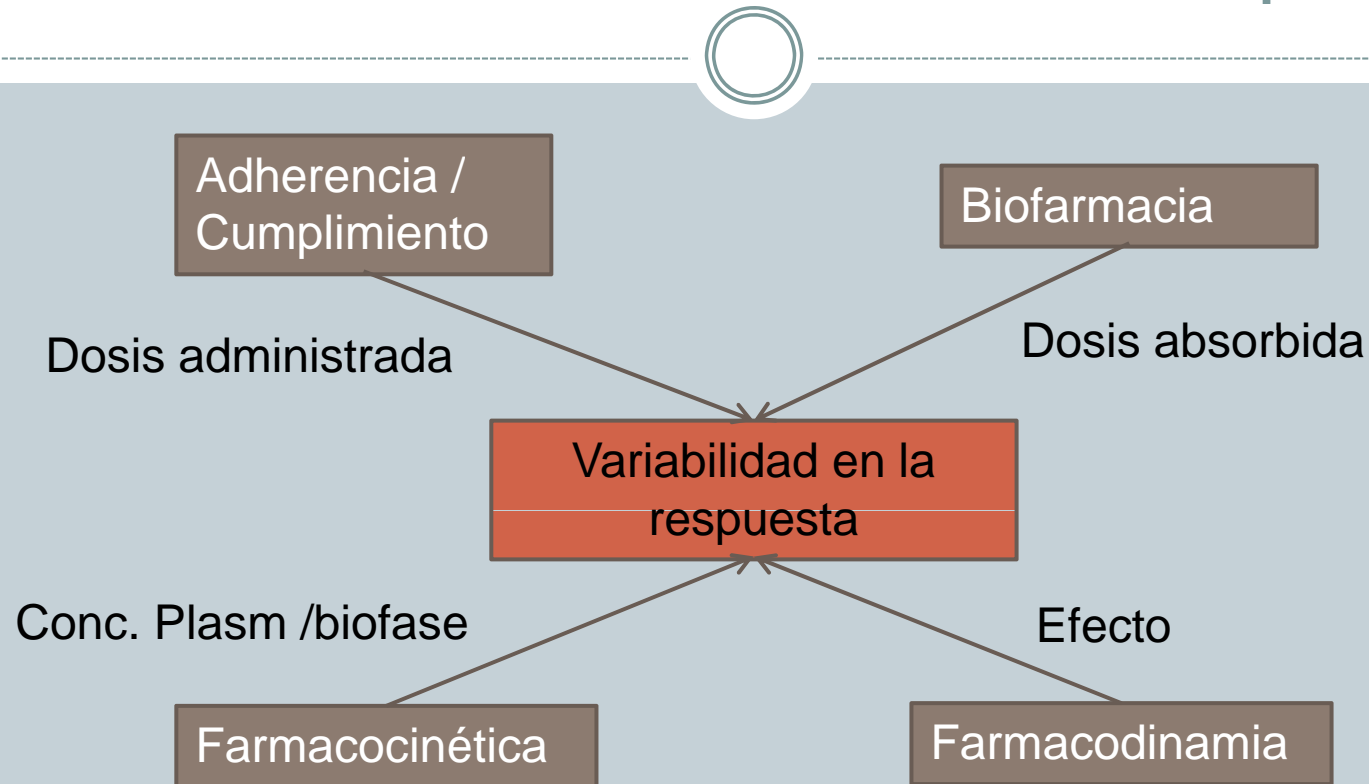
Variabilidad en la respuesta



Patología	Grupo farmacológico	Tasa no respondedores
Asma	Beta-agonistas	40-75%
Hipertensión	Distintos g.f.	30%
Cáncer	Distintos g.f.	70%
Depresión	IRS, ATC	20-40%
Diabetes	Sulfonilureas, otros	50%
Artritis	AINEs, Inhibidores COX-2	30-60%
Esquizofrenia	Distintos g.f.	25-75%



Fuentes de variabilidad en la respuesta



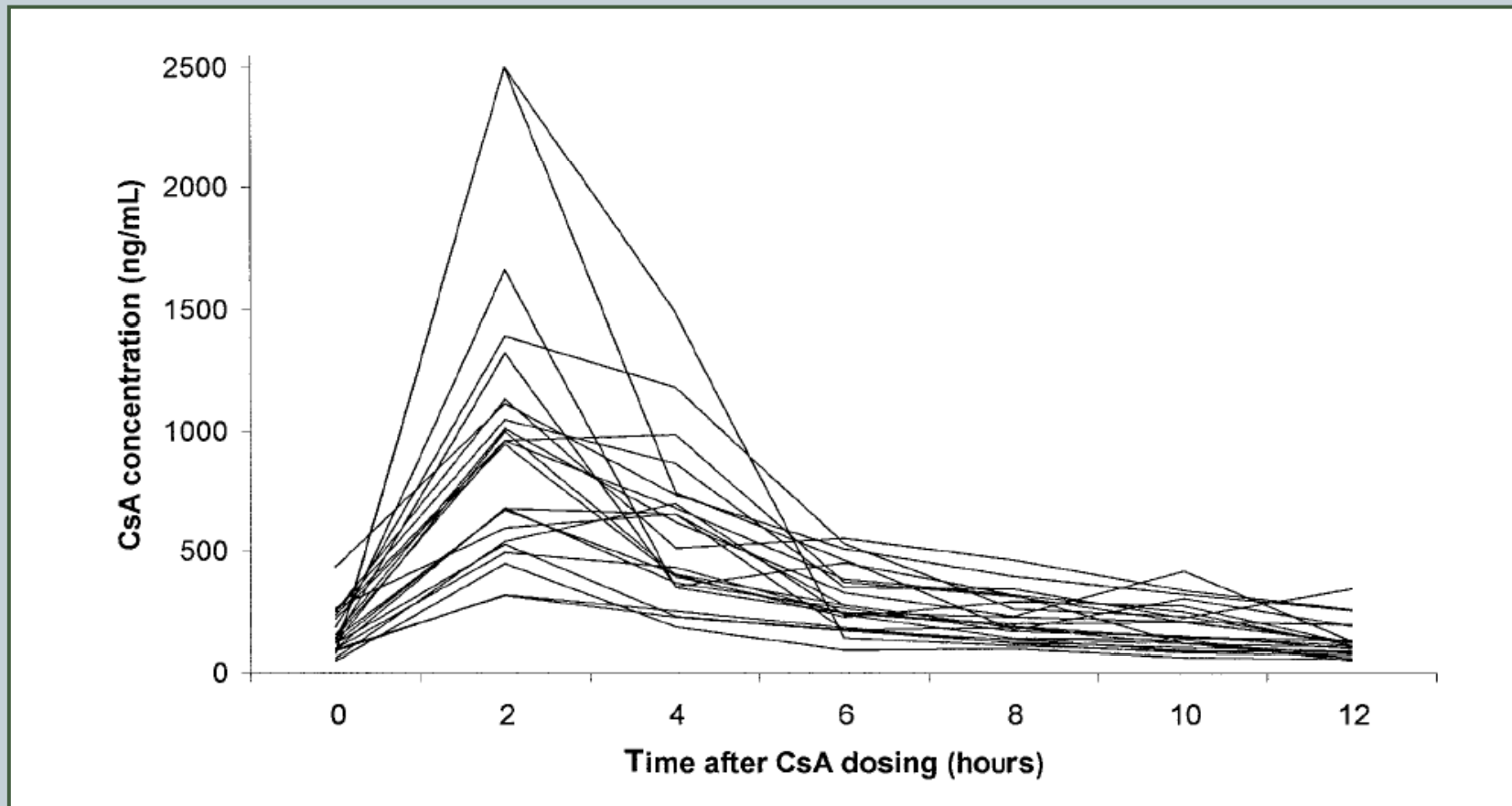
Farmacocinética



- “estudio y caracterización de la **evolución temporal** de los fármacos y sus metabolitos en el organismo, a través del análisis cinético de las curvas concentración/tiempo o cantidad/tiempo obtenidas a partir de fluidos orgánicos asequibles al muestreo”



Variabilidad interindividual PK



Factores que pueden modificar la PK



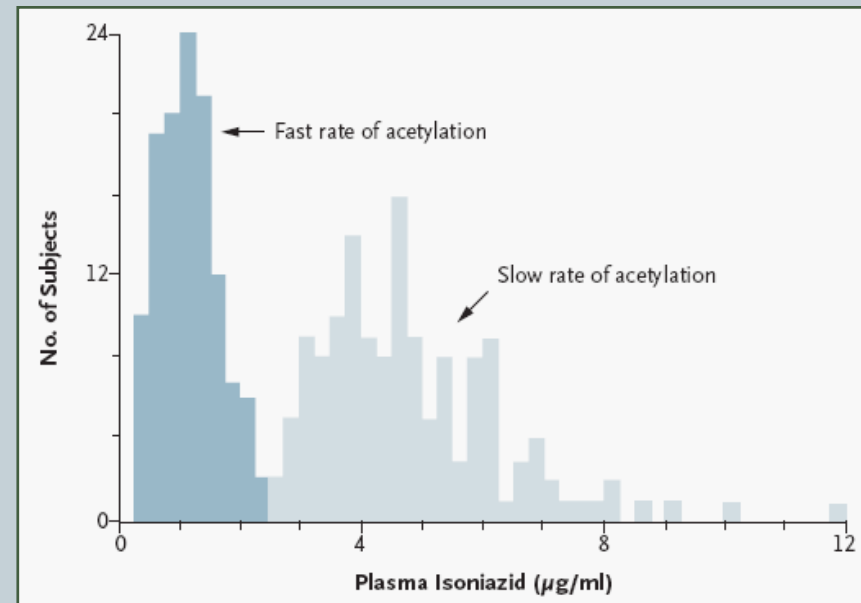
Demográficos	Edad, peso y género
Fisiológicos	Gestación (cambios en Vd y Cl), obesidad (cambios en Vd), factores genéticos
Patológicos	Insuficiencia renal. Disfunción hepáticas (hepatitis y cirrosis). Insuficiencia respiratoria. Insuficiencia cardíaca congestiva. Trastornos digestivos (mala absorción). Hipoalbuminemia
Iatrogénicos	Interacciones entre fármacos
Farmacotécnicos	Biodisponibilidad incorrecta

Varían a lo largo de la vida de las personas

Estables a lo largo de la vida de las personas

Factores genéticos que modifican PK

- **Sensibilidad a succinilcolina**
 - Seudocolinesterasas atípicas
 - Consecuencia: prolonga la parálisis respiratoria durante la relajación en anestesia
- **Acetilador lento**
 - Mutaciones en N-acetil transferasa (NAT2)
 - Disminuye el metabolismo de fármacos como:
 - Isoniazida
 - Dapsona
 - Hidralazina



Factores genéticos que modifican PD



- Deficiencia Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en eritrocitos
 - Consecuencia: anemia hemolítica asociada a situaciones de stress
 - Fármacos desencadentantes:
 - ✦ Sulfamidas
 - ✦ Antimaláricos
 - ✦ AINES

Farmacogenética o Farmacogenómica

Farmacogenética

Describe los estudios que evalúan la relación existente entre variabilidad en

Farmacogenómica

Un único gen

Respuesta Farmacológica

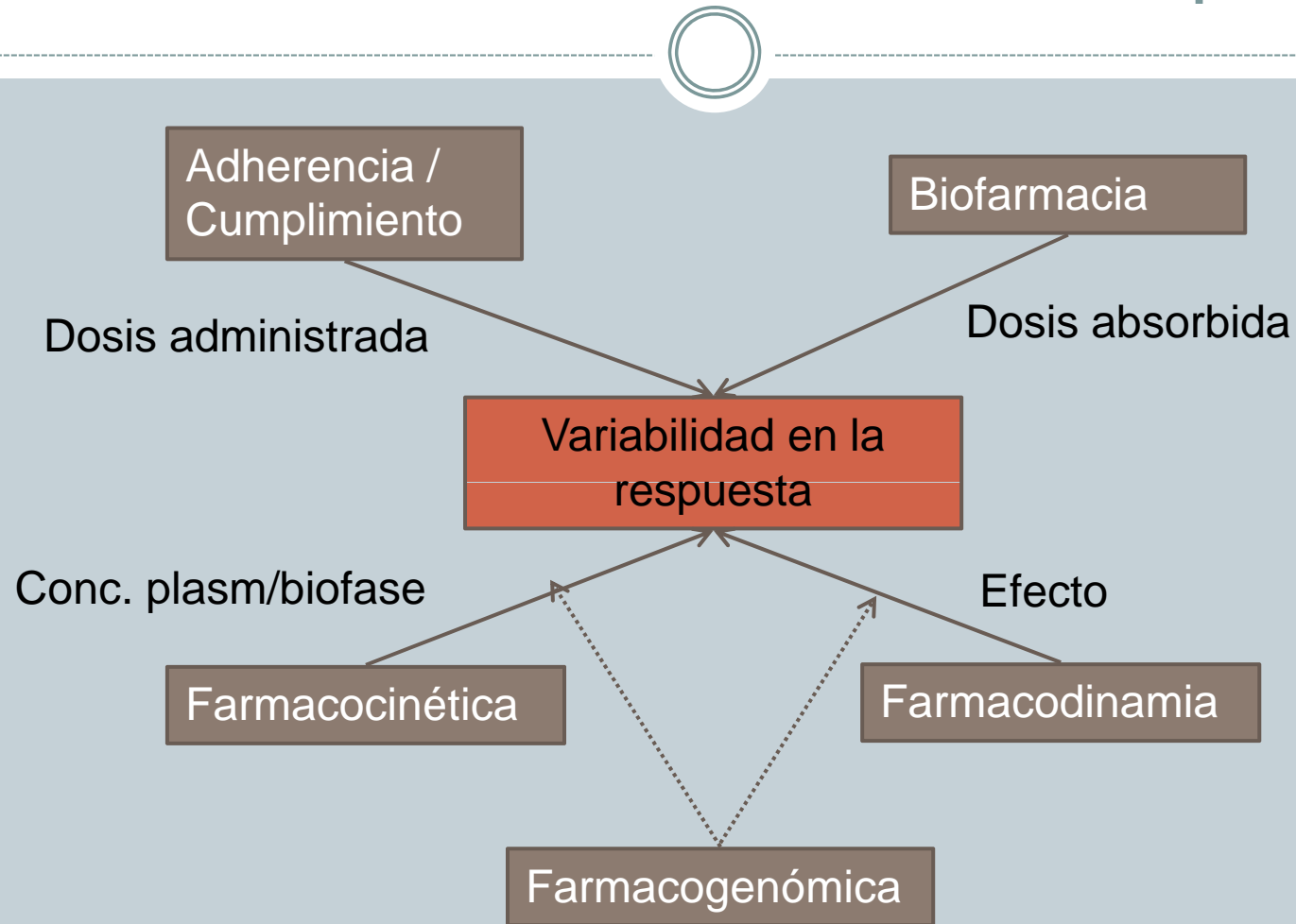
Genes múltiples

Farmacogenómica

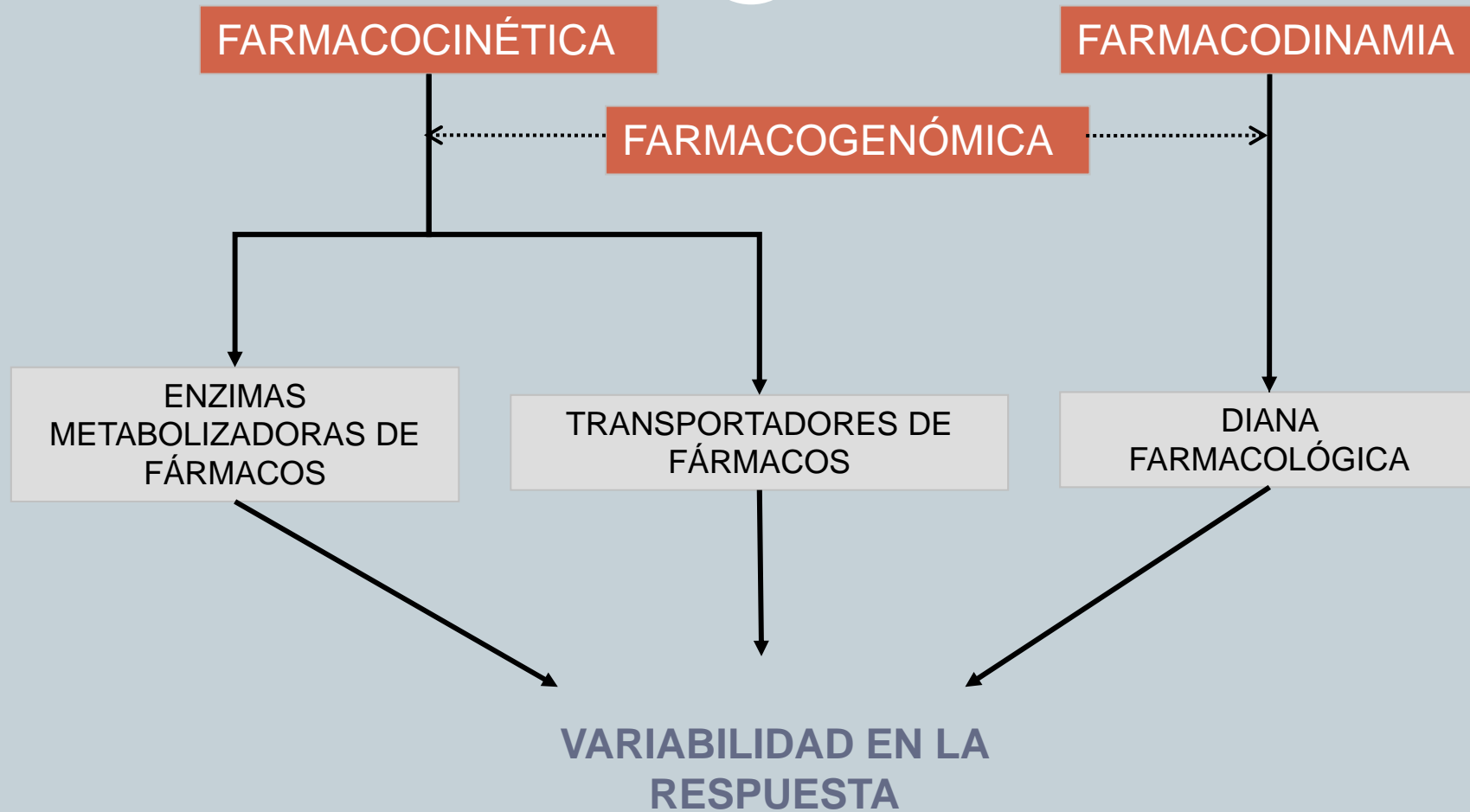


- “tiene como objetivo dilucidar la base genética de la variabilidad interindividual en la respuesta a los fármacos”
- Herramienta para disminuir la variabilidad

Fuentes de variabilidad en la respuesta



Contribución de la Farmacogenómica a la variabilidad interindividual en la respuesta farmacológica



Polimorfismos genéticos



- Variaciones naturales en la secuencia de las bases del ADN.
 - Frecuencia superior al 1% en una población determinada
 - Consecuencias: aumento o disminución de actividad génica
 - Polimorfismo más común: SNP (polimorfismo de un solo nucleótido / *single nucleotide polymorphism*)
 - Impacto clínico depende
 - ✦ Base molecular del polimorfismo
 - ✦ Expresión de otros enzimas metabolizadores
 - ✦ Coadministración de otros medicamentos
 - ✦ Comorbilidades

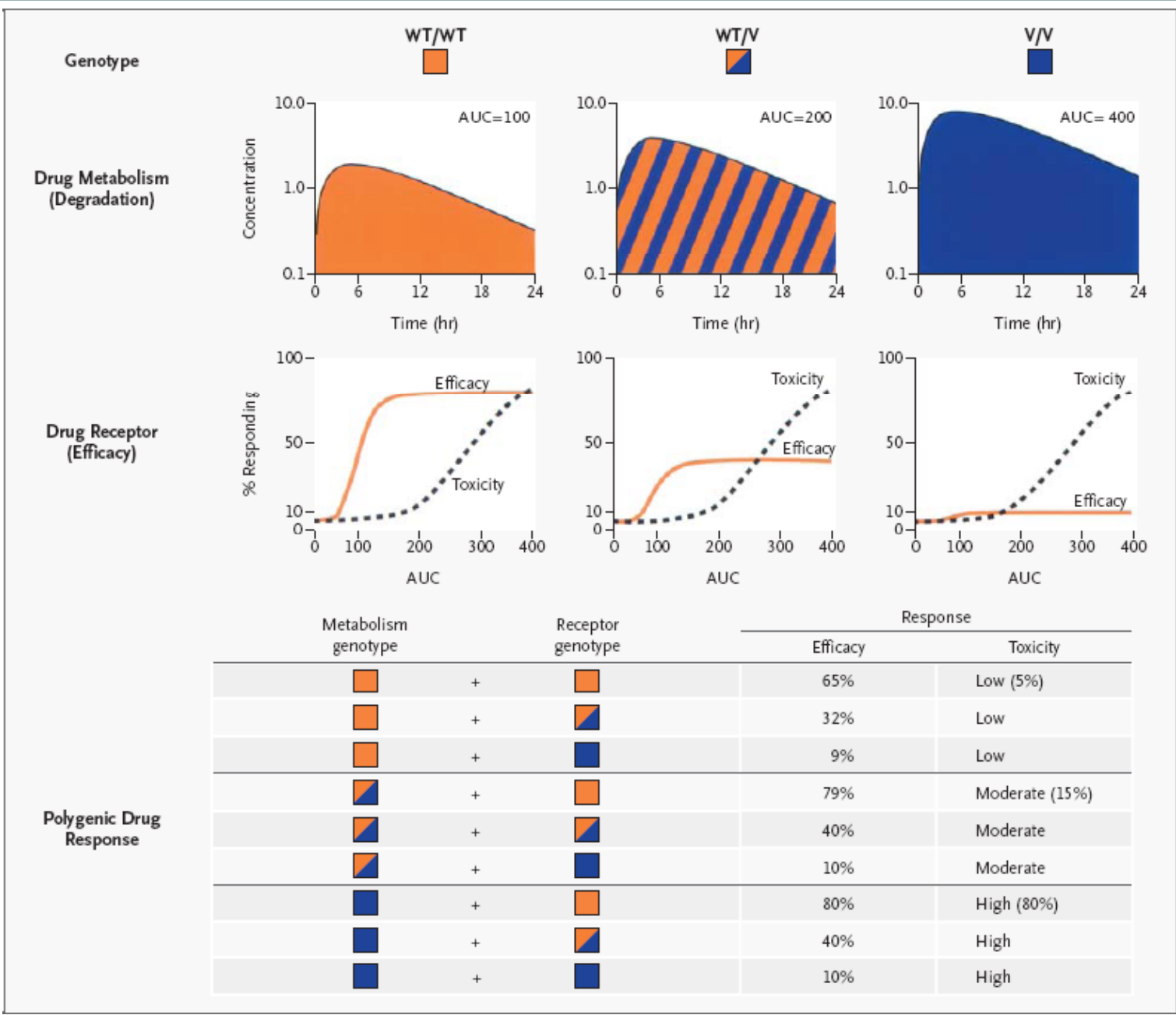


Terminología genética

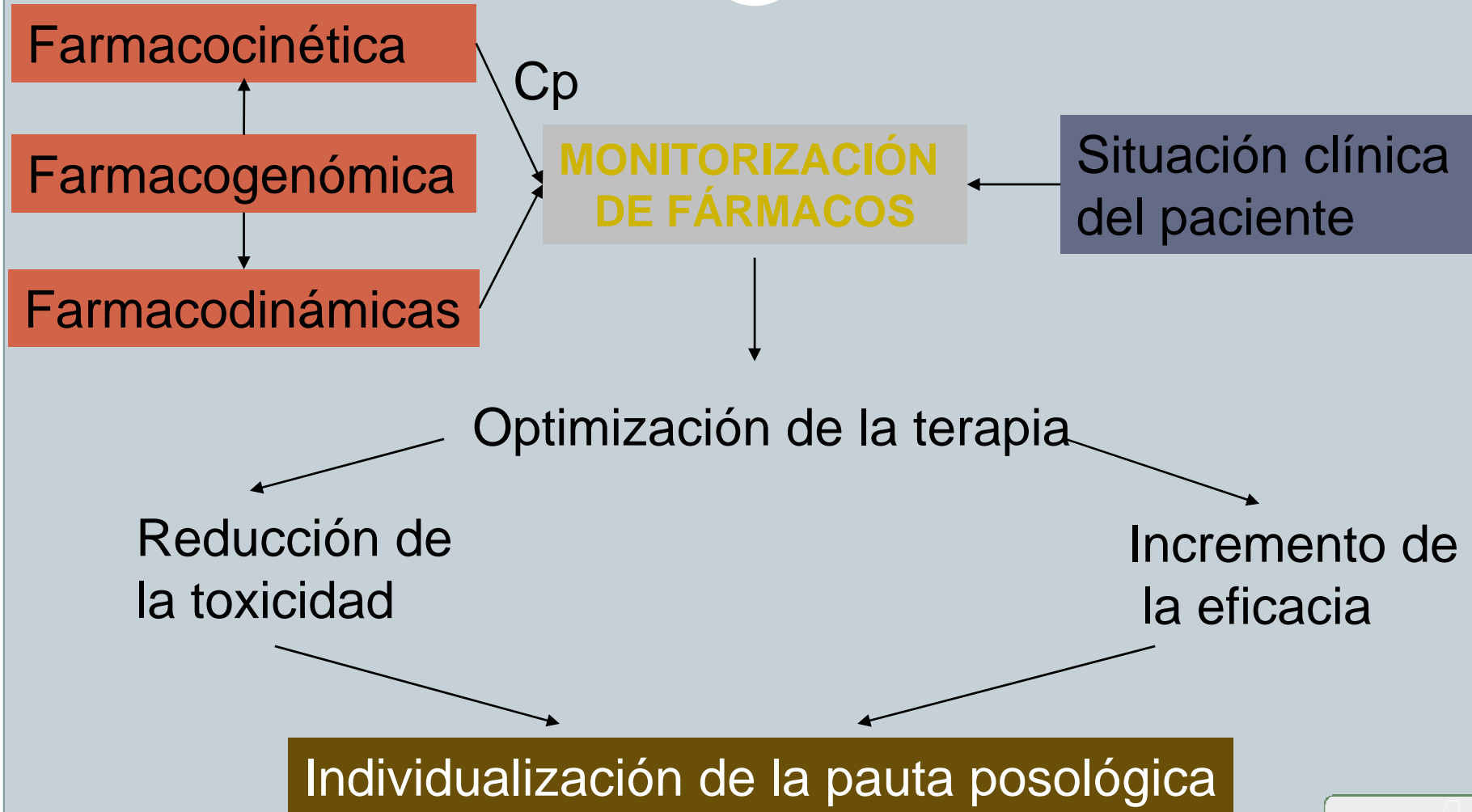


- **Alelos** → secuencias de ADN diferentes en un locus
- **Genotipo** → par de alelos que una persona tiene en una región del cromosoma
- **Fenotipo** → manifestación externa de un determinado genotipo





Monitorización PK/PD/PG



Clasificación de la farmacogenómica

Enzimas metabolizadores:
Citocromo P450 y UGT

Proteínas transportadoras de fármacos:

- Glicoproteína P: codificada por gen ABCB1 o MDR1.
- Otros transportadores: codificados por MRP1, MRP2, transportador OATP-C, BCRP.

Receptores celulares

Genes farmacocinéticos

Disposición fármaco

Genes farmacodinámicos

Respuesta fármaco

Farmacogenomica del metabolismo de los farmacos

INFLUENCIA DE LA VARIABILIDAD GENETICA EN
LA FARMACOCINÉTICA

Comparación PG disposición vs respuesta

PG Disposición

- Polimorfismos → ausencia o proteínas no funcionales
- Fenotipos distintos
 - Distribución bimodal/trimodal
- Fenotipos fácilmente medibles
 - Concentración fármaco
 - Actividad catalítica In vitro

PG Respuesta

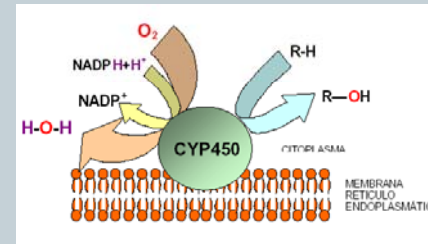
- Polimorfismos → proteínas funcionales
- Diferencias en fenotipos son menores
- Medida de fenotipos son difíciles
 - Imprecisas y variables

Metabolismo de los fármacos

Fármaco

CYP450

Fase I



Productos oxidación,
reducción y/o hidrólisis

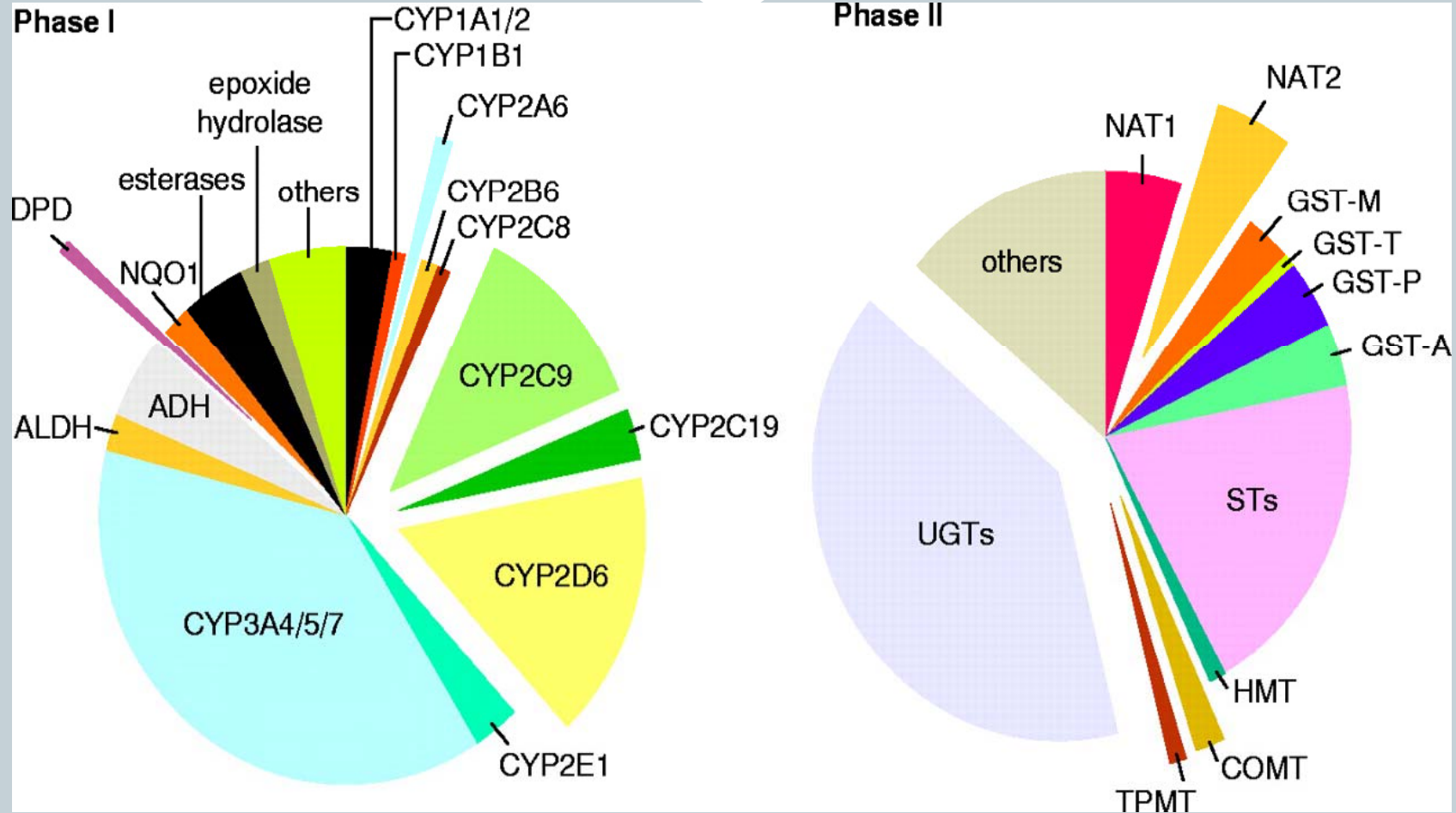
UGT

Fase II

Productos de conjugación

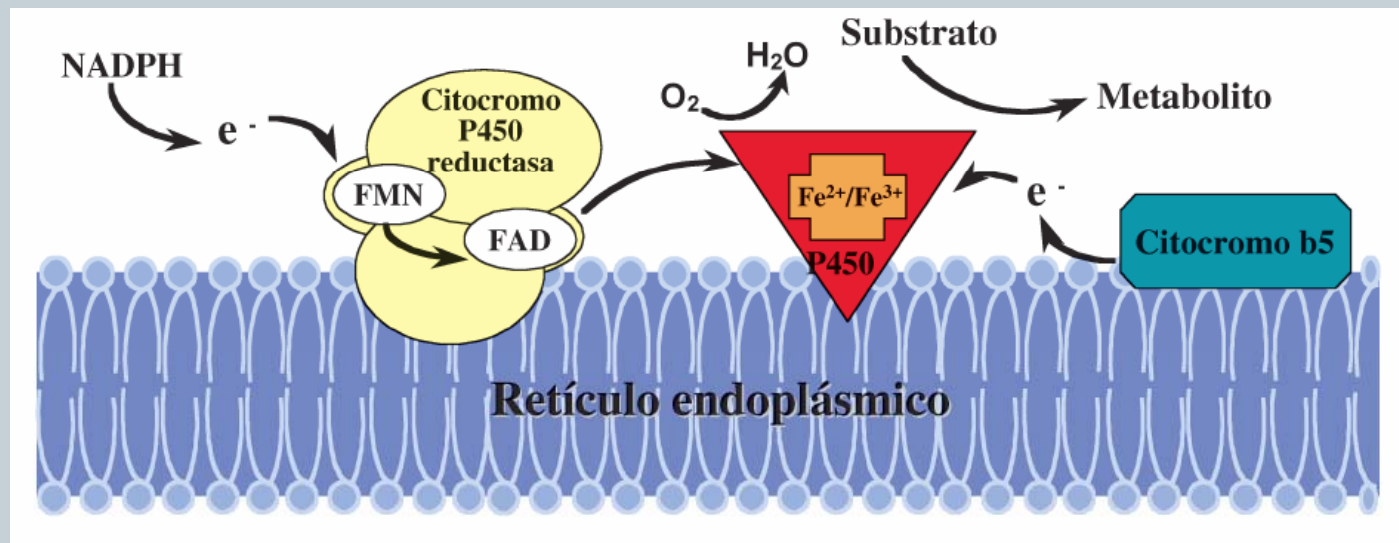
Fase II

Enzimas metabolizadoras de fármacos

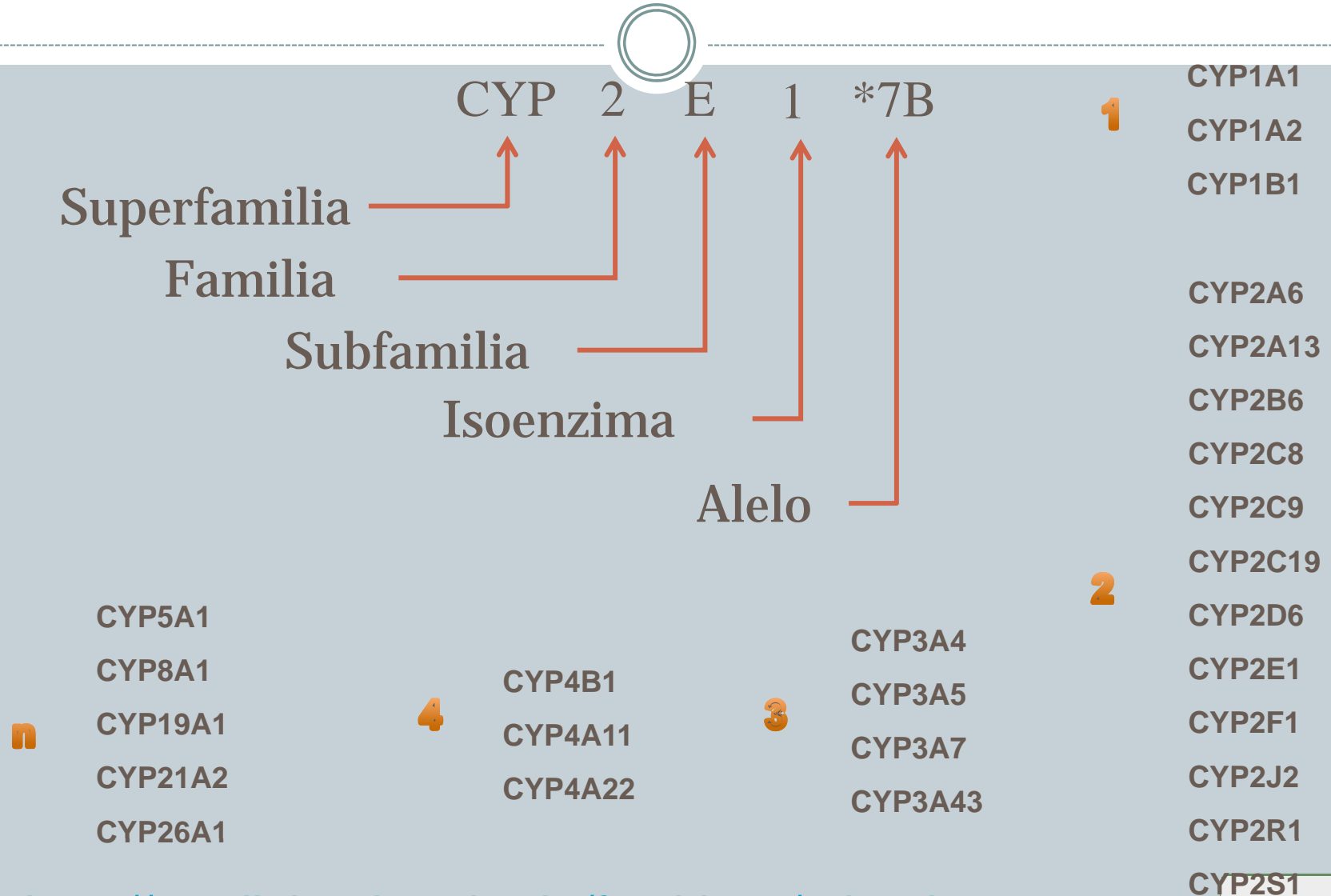


Metabolismo Fase I – Reacciones de oxidación

- Citocromo P450

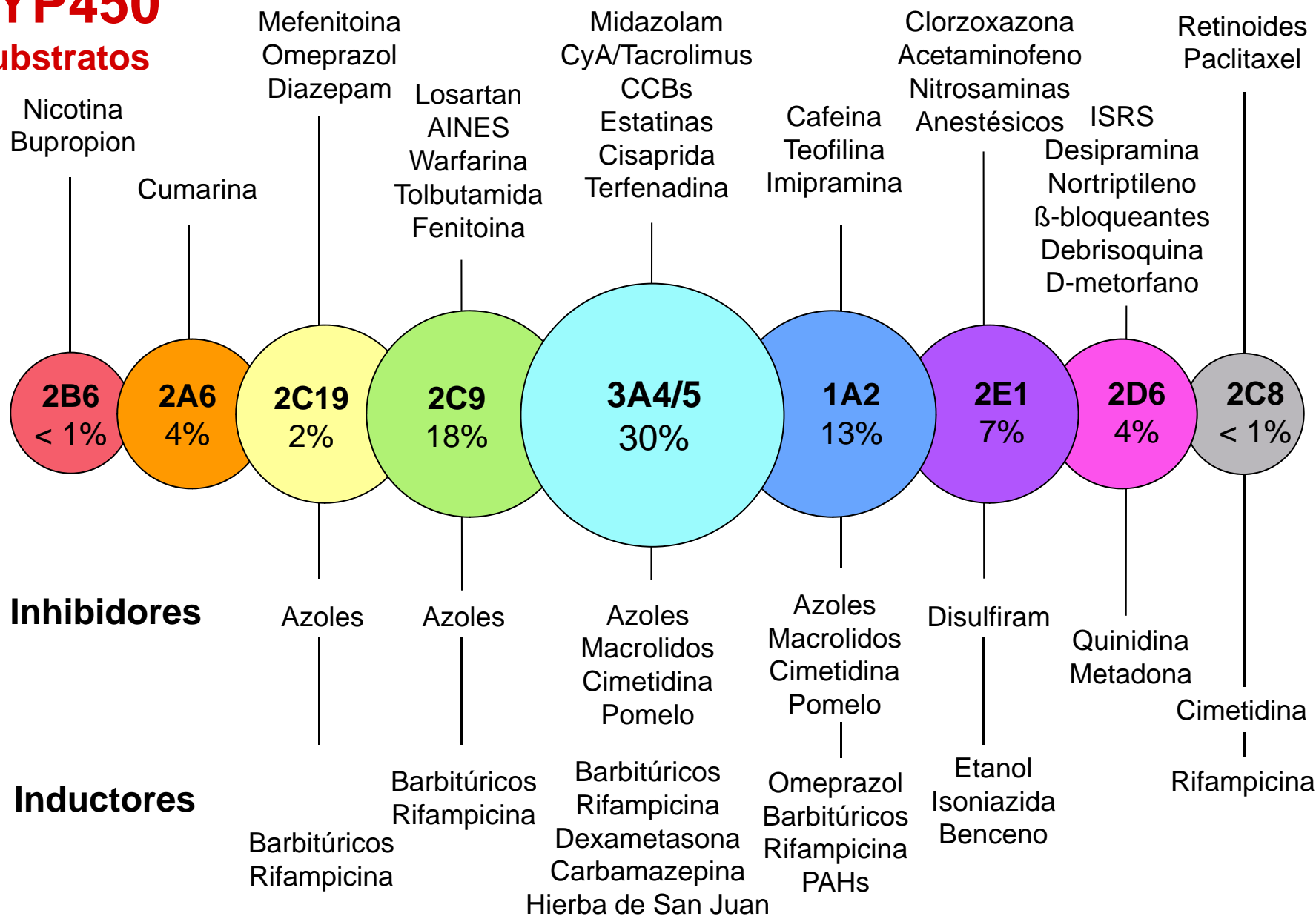


Nomenclatura del Citocromo P450



CYP450

Substratos



Fenotipos

Característica observada: tasa metabolismo

Tipo de fármaco	Fenotipo metabolizador lento	Fenotipo metabolizador rápido
Fármaco activo, inactivado por metabolismo (p.e. omeprazol)	Buena eficacia Acumulación del fármaco activo puede producir una reacción adversa Puede ser necesario disminuir la dosis	Pobre eficacia Puede necesitar una dosis mayor o una formulación de liberación retardada
Profármaco (necesita metabolizarse para AF (codeína → morfina)	Baja eficacia Posible acumulación del profármaco	Buena eficacia, efecto rápido

Table II. Estimate of the prevalence of relevant cytochrome P450 polymorphisms in various ethnic populations

Enzyme	Ethnicity	Poor metaboliser	Ultra-rapid metaboliser
CYP1A2 ^a	Various	Rare ^[79-81]	Induction polymorphism ^[26,27,81-83] Clinical relevance unclear
CYP2C9	Caucasian ^[84-86]	1–10%	None
	Asian ^[87,88]	0–2%	None
	African ^[89]	Up to 4%	None
CYP2C19	Caucasian, ^[86,90] African, ^[91] Saudi Arabian ^[92] and Turkish ^[93]	1–5%	None
	Asian ^[94-97]	13–23%	None
CYP2D6	Asian ^[6,90]	1–2%	Up to 2%
	Turkish ^[93]		5–10%
	African ^[6,91] and African American	2–4%	2%
	Caucasian ^[98,99-102]	5–7%	1–2% North Europe 5–10% South Europe
	Saudi Arabian ^[92,103]		20%
	Ethiopian		Up to 29%
	Asian ^[104]	Carrier of an allele with reduced activity ^[105-107]	Up to 50% (<i>CYP2D6</i> *10)
African ^[91]	Carrier of an allele with reduced activity ^[105-107]	Up to 30% (<i>CYP2D6</i> *17)	
CYP3A5	Caucasian ^[108]	About 70%	None
	African American ^[108]	About 40%	None
	Japanese ^[109]	30–40%	None
	Chinese ^[110]	About 50%	None
CYP3A4 ^b	Various ^[111]	Wide variability in metabolic capacity, only very few functional polymorphisms have been identified	Wide variability in metabolic capacity, only very few functional polymorphisms have been identified

a Inter-individual variability of CYP1A2 metabolic capacity is wide, with a bi- or tri-modal distribution depending on the population; only a few functional genes have been identified to date.

b Inter-individual variability in CYP3A4 metabolic capacity is wide, but no bi- or multimodal distribution has been found, most probably indicating that several genes contribute to the function.

Ejemplos de Farmacogenómica del metabolismo de fármacos



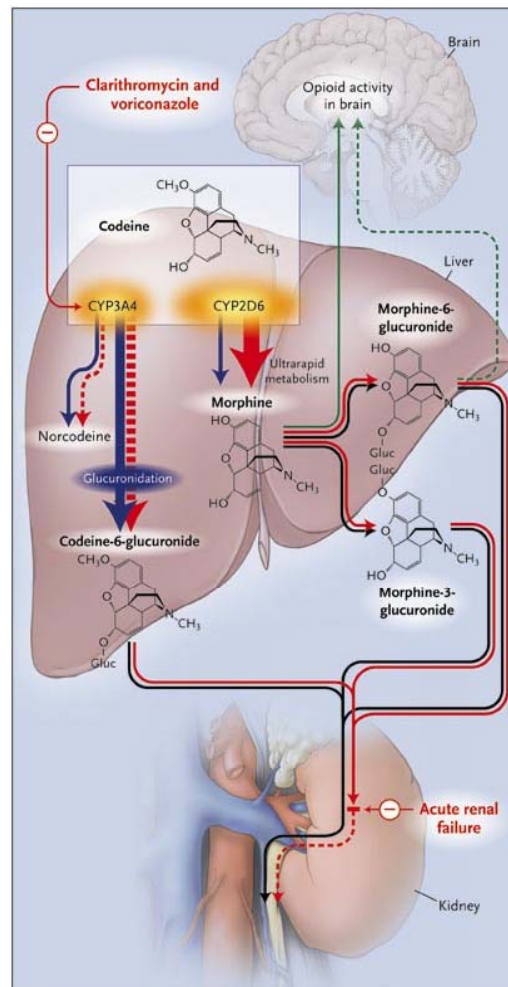
Table 1. Pharmacogenetics of Phase I Drug Metabolism.*

Drug-Metabolizing Enzyme	Frequency of Variant Poor-Metabolism Phenotype	Representative Drugs Metabolized	Effect of Polymorphism
Cytochrome P-450 2D6 (CYP2D6)	6.8% in Sweden 1% in China ¹⁷	Debrisoquin ¹⁵ Sparteine ¹⁶ Nortriptyline ²³ Codeine ^{27,28}	Enhanced drug effect Enhanced drug effect Enhanced drug effect Decreased drug effect
Cytochrome P-450 2C9 (CYP2C9)	Approximately 3% in England ²⁹ (those homozygous for the *2 and *3 alleles)	Warfarin ^{29,30} Phenytoin ^{31,32}	Enhanced drug effect ^{29,32}
Cytochrome P-450 2C19 (CYP2C19)	2.7% among white Americans ³³ 3.3% in Sweden 14.6% in China ¹⁷ 18% in Japan ³³	Omeprazole ^{34,35}	Enhanced drug effect ^{36,37}
Dihydropyrimidine dehydrogenase	Approximately 1% of population is heterozygous ³⁸	Fluorouracil ^{39,40}	Enhanced drug effect ^{39,40}
Butyrylcholinesterase (pseudocholinesterase)	Approximately 1 in 3500 Europeans ⁴¹	Succinylcholine ^{9,41}	Enhanced drug effect ^{9,41}

* Examples of genetically polymorphic phase I enzymes are listed that catalyze drug metabolism, including selected examples of drugs that have clinically relevant variations in their effects.



Codeine Intoxication Associated with Ultrarapid CYP2D6 Metabolism



Gasche Y et al. N Engl J Med
2004;351:2827-2831



Atazanavir pharmacokinetics in genetically determined CYP3A5 expressors versus non-expressors

Peter L. Anderson^{1*}, Christina L. Aquilante¹, Edward M. Gardner^{2,3}, Julie Predhomme¹,
Patrick McDanel¹, Lane R. Bushman¹, Jia-Hua Zheng¹, Michelle Ray¹
and Samantha MaWhinney⁴

	CYP3A5 expressors (<i>n</i> =15)	Non-expressors (<i>n</i> =16)	<i>P</i>
Atazanavir alone day 7			
CL/F (L/h/kg) ^a	0.25 (0.20–0.30)	0.18 (0.15–0.22)	0.045
<i>t</i> _{1/2} (h)	5.89 (4.95–7.01)	7.54 (6.18–9.21)	0.057
AUC _{tau} (h*ng/mL)	22 151 (17996–27 265)	27400 (22407–33 504)	0.15
<i>C</i> _{max} (ng/mL)	3652 (2995–4453)	4430 (3655–5368)	0.16
<i>C</i> _{min} (ng/mL)	87 (55–140)	171 (109–270)	0.044
day 3 trough (ng/mL)	108 (59–199)	194 (92–410)	0.21

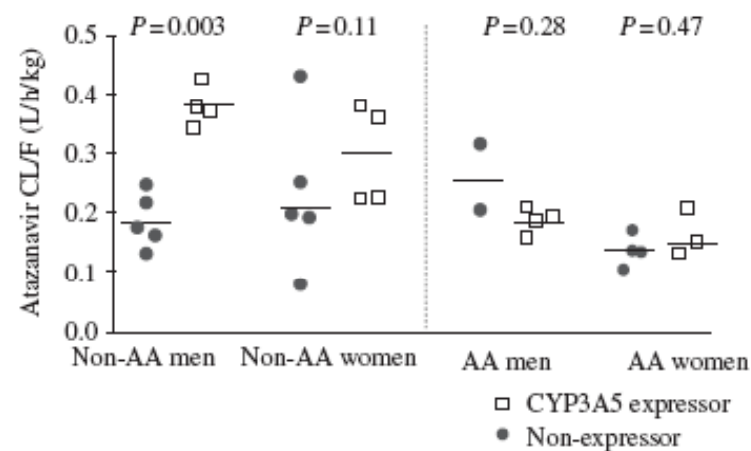


Figure 1. Atazanavir CL/F on day 7 sorted by race and gender. Solid lines show cell mean estimates. AA, African-American; non-AA, non-African-American. Atazanavir CL/F differences were most pronounced in non-African-American men.

Effect of *CYP3A5**3 genotype on serum carbamazepine concentrations at steady-state in Korean epileptic patients

P.-W. Park* MD PhD, Y. H. Seo* MD PhD, J. Y. Ahn* MD PhD, K.-A. Kim† PhD and J.-Y. Park† MD PhD

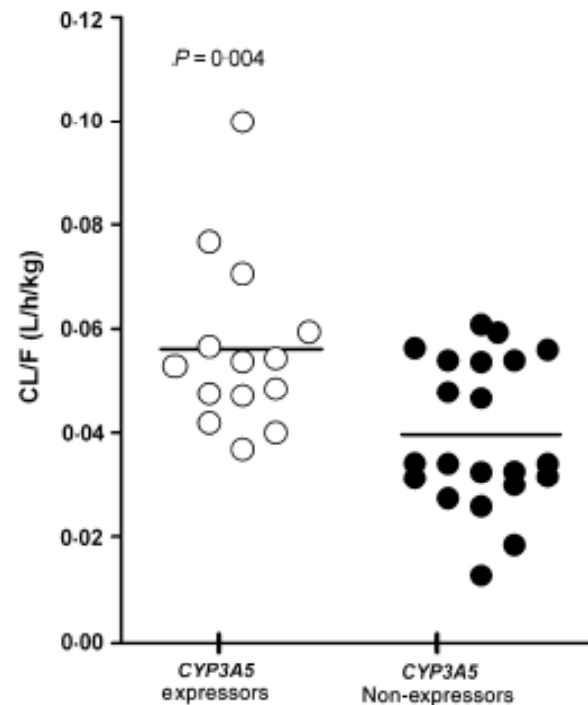
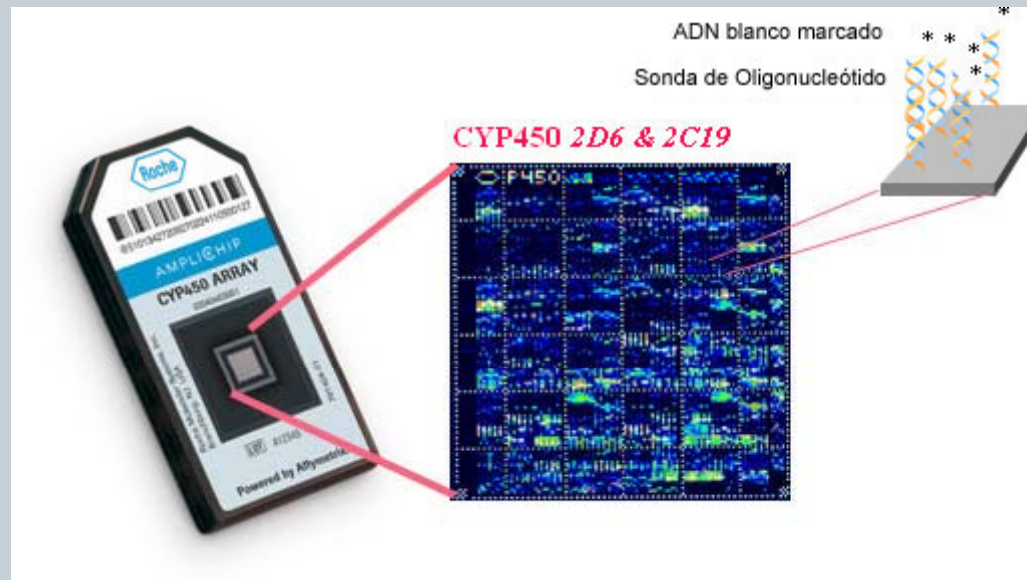


Fig. 3. Comparison of oral clearance of carbamazepine (CBZ) using the estimated Bayesian method according to the *CYP3A5* genotype in epileptic patients.

Test para CYP2D6 y 2C19

- **AmpliChip CYP450**
- <http://www.fda.gov/cdrh/mda/docs/k042259.html>



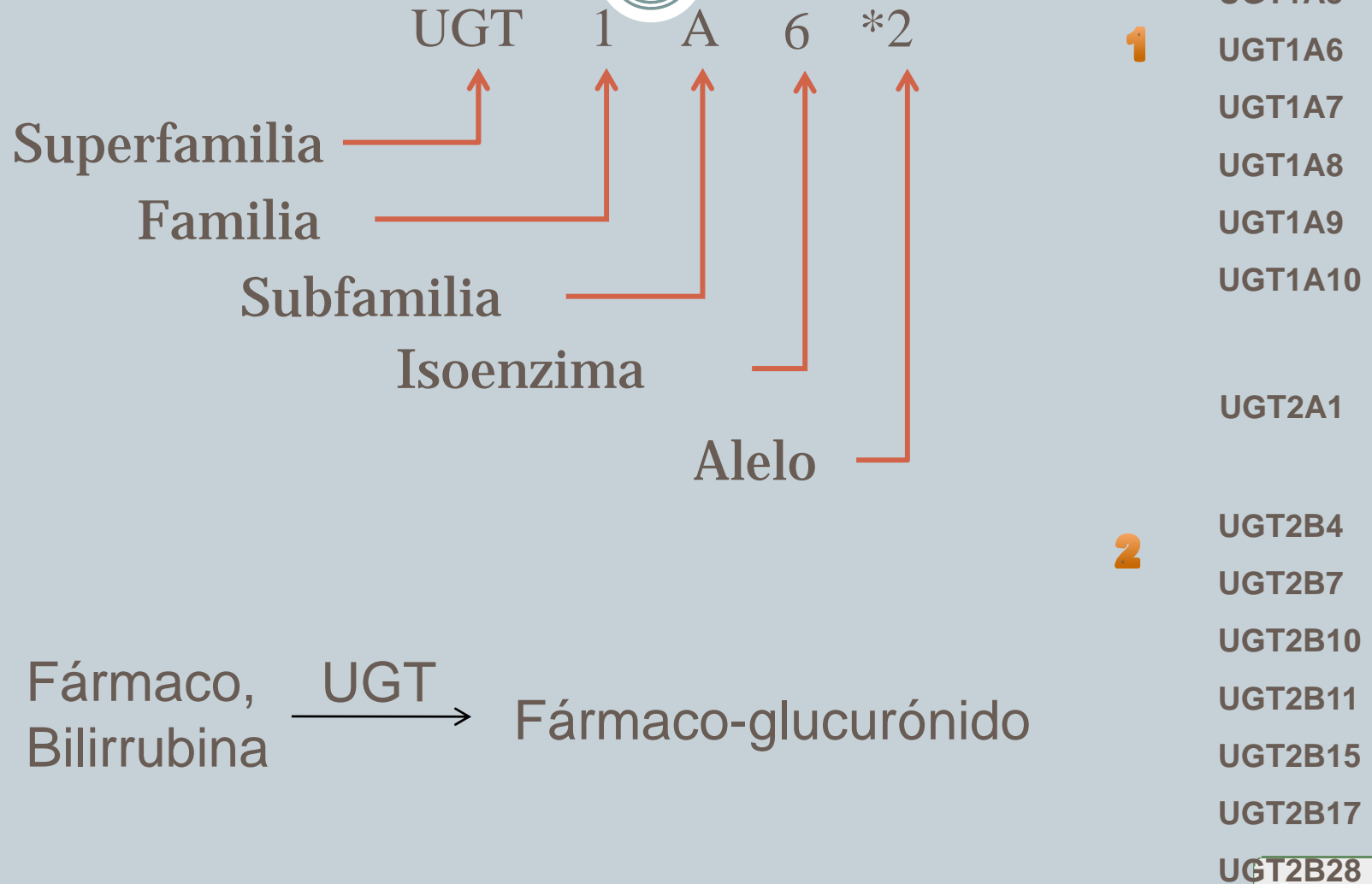
J. de Leon, M.T. Susce, E. Murray-Carmichael, The AmpliChip CYP450 genotyping test: integrating a new clinical tool, Mol. Diag. Ther. 10 (2006) 135–151.

Metabolismo Fase II – Reacciones de conjugación



- UDP glucuronil transferasas (UGTs)
- Tiopurina metil transferasa (TPMT)
- N-acetil transferasas (NAT)

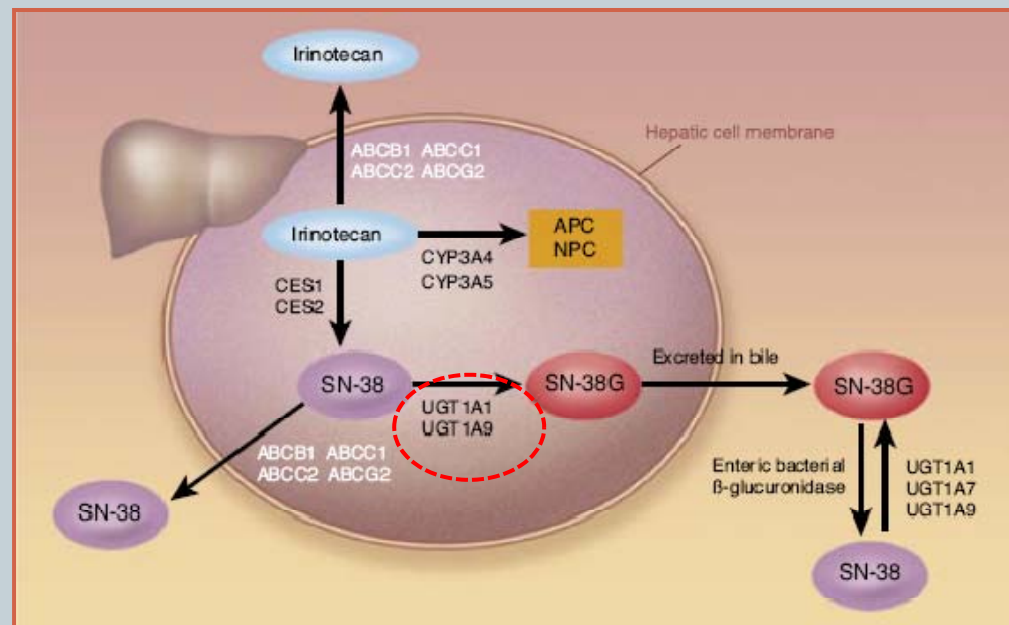
Nomenclatura de UGT



Invader *UGT1A1* Molecular Assay

- Irinotecan

- Variante *28 de la *UGT1A1* (3-10% población)
- Neutropenia y diarrea asociada a una menor capacidad de glucuronizar SN-38



Innocenti F, Undevia SD, Iyer L, et al. Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan. *J Clin Oncol.* 2004;22:1382-8.

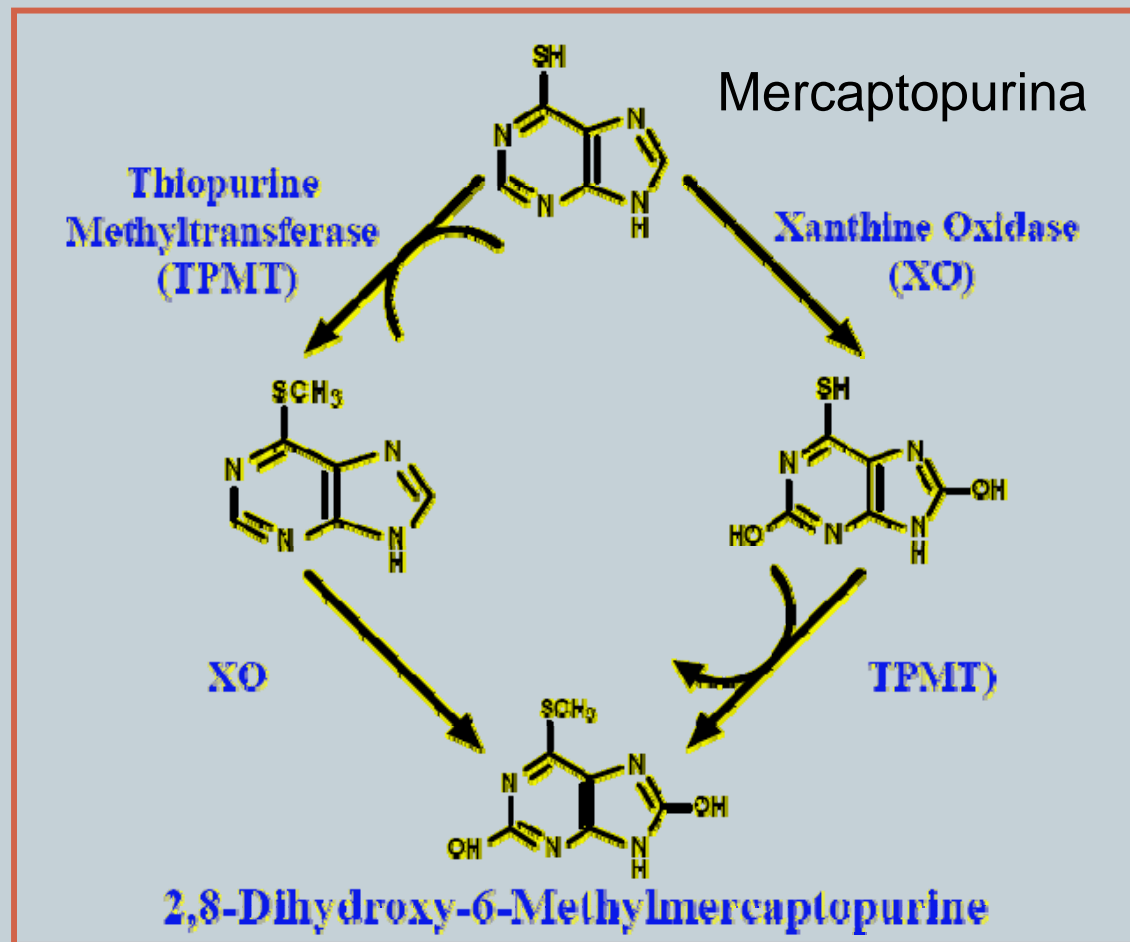
Tiopurina metiltransferasa

Actividad TPMP:

- Elevada → 89-94%
- Intermedia → 6-11%
- Baja → 0,3%

Polimorfismos TPMP:

- *2, *3^a y *3C
- Influencia en tolerancia e intensidad de dosis en niños LLA



Ejemplos de Farmacogenómica del metabolismo de fármacos



Table 2. Pharmacogenetics of Phase II Drug Metabolism.*

Drug-Metabolizing Enzyme	Frequency of Variant Poor-Metabolism Phenotype	Representative Drugs Metabolized	Effect of Polymorphism
N-Acetyltransferase 2	52% among white Americans ¹⁰ 17% of Japanese ⁵⁸	Isoniazid ¹⁰ Hydralazine ¹¹ Procainamide ¹²	Enhanced drug effect ¹³
Uridine diphosphate–glucuronosyltransferase 1A1 (TATA-box polymorphism)	10.9% among whites ⁵⁹ 4% of Chinese ⁶⁰ 1% of Japanese ⁶⁰	Irinotecan ⁶¹ Bilirubin ⁶²	Enhanced drug effect ⁶³ Gilbert's syndrome ⁶²
Thiopurine S-methyltransferase	Approximately 1 in 300 whites ^{50,57} Approximately 1 in 2500 Asians ⁵⁷	Mercaptopurine ⁵¹ Azathioprine	Enhanced drug effect (toxicity) ⁵¹⁻⁵³
Catechol O-methyltransferase	Approximately 25% of whites ^{51,64}	Levodopa ^{51,65}	Enhanced drug effect ^{51,65}

* Examples of genetically polymorphic phase II (conjugating) enzymes are listed that catalyze drug metabolism, including selected examples of drugs that have clinically relevant variations in their effects.



Farmacogenética de los transportadores de fármacos

INFLUENCIA DE LA VARIABILIDAD GENÉTICA EN LA FARMACOCINÉTICA

TRANSPORTADORES CELULARES

Transportadores de eflujo:

MDR1 (P-gp)

MRP1

MRP2

MRP3

MRP4

MRP6

Transportador es de influjo:

OATP-A

OATP-B

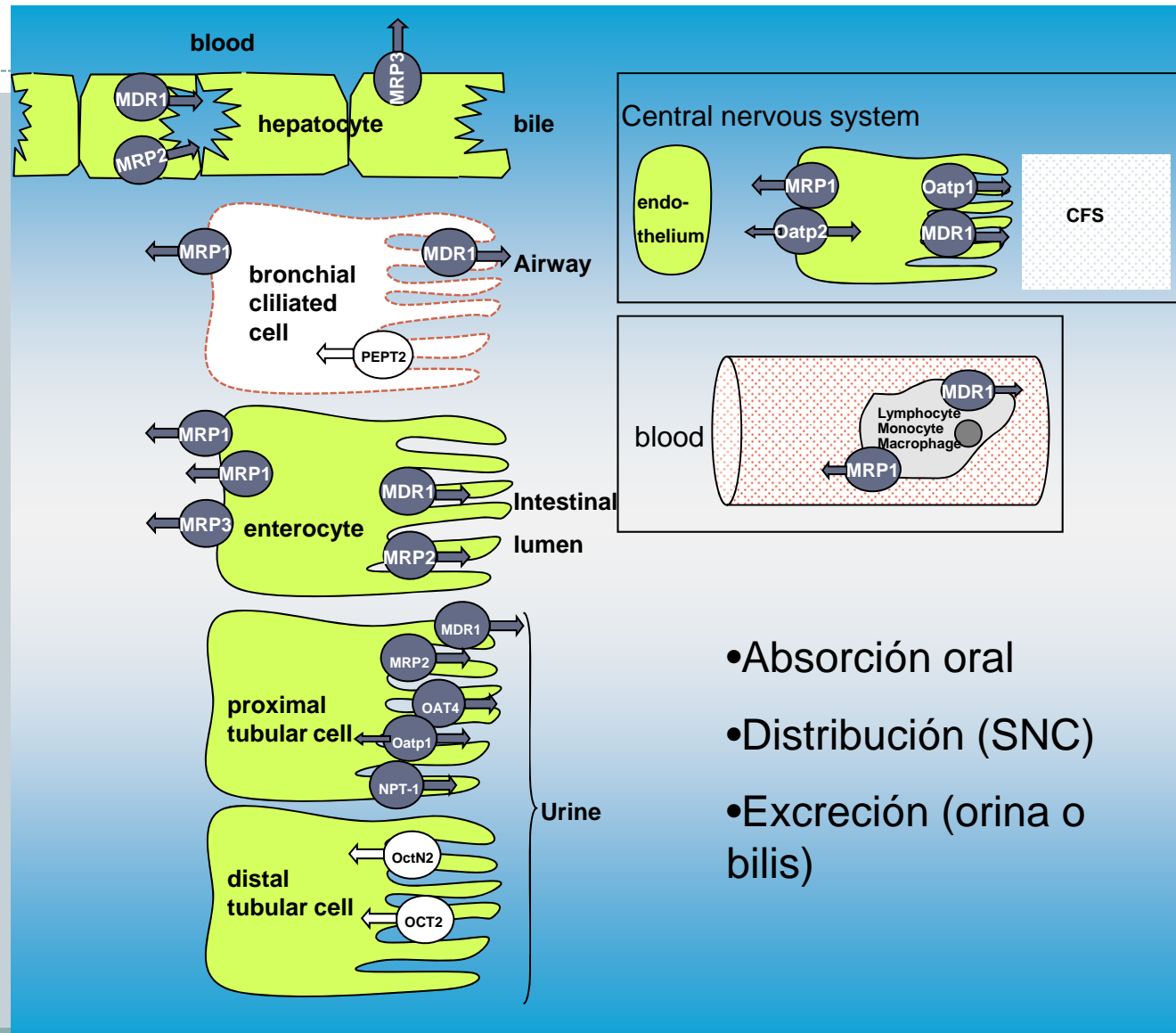
OATP-C

OATP8

OTC1

hPGT

OCT1



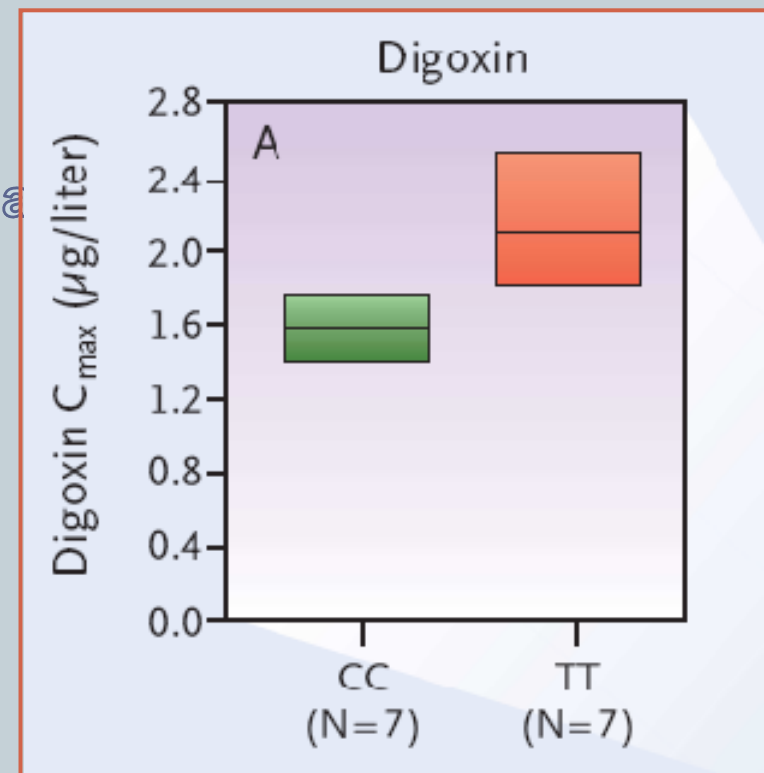
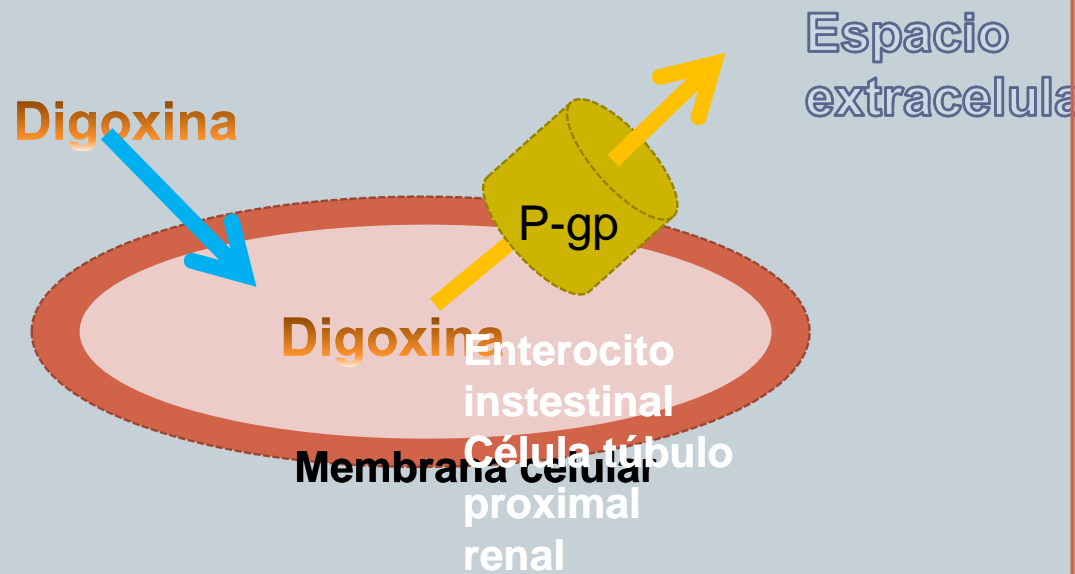
- Absorción oral
- Distribución (SNC)
- Excreción (orina o bilis)

Glicoproteína P



- Superfamilia: ATP-binding cassette (ABC)
- Codificada por gen ABCB1 o MDR1
- Expresa
 - Cerebro
 - Glándula adrenal
 - Riñón
 - Hígado
 - Aparato digestivo
 - Células tumorales
- Bomba de eflujo para sustratos
 - Digoxina
 - Agentes quimioterápicos
 - Fármacos inmunosupresores
 - Glucocorticoides
 - IP
- Sobreexpresión
 - Resistencia a fármacos
 - Aumento biodisponibilidad

Glicoproteína P y efectos sobre las concentraciones de digoxina



Population pharmacokinetic and pharmacogenomic analysis of tacrolimus in pediatric living-donor liver transplant recipients

Efecto poligénico

Masahide Fukudo, MS, Ikuko Yano, PhD, Satohiro Masuda, PhD, Maki Goto, PhD, Miwa Uesugi, BS, Toshiya Katsura, PhD, Yasuhiro Ogura, MD, Fumitaka Oike, MD, Yasutsugu Takada, MD, Hiroto Egawa, MD, Shinji Uemoto, MD, and Ken-ichi Inui, PhD *Kyoto, Japan*

Evaluar el efecto de MDR1 y CYP3A4 3A5 en el aclaramiento oral

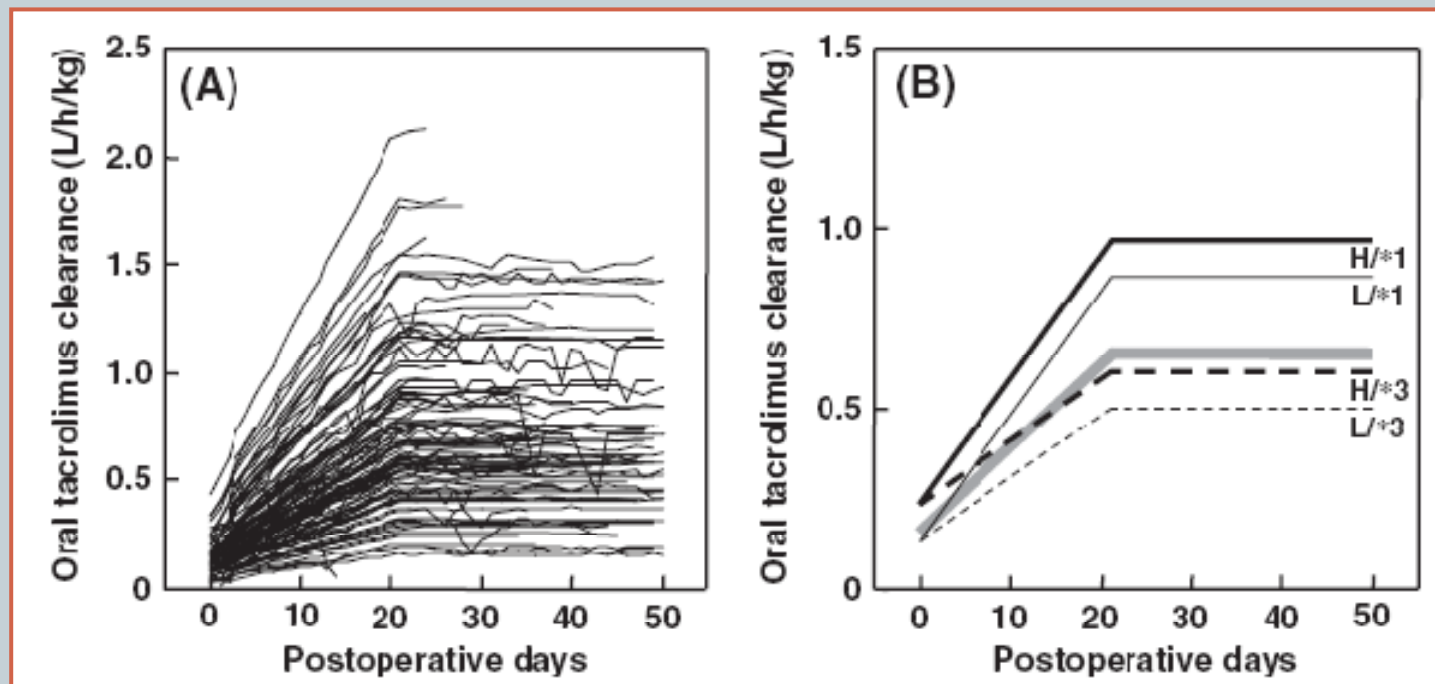




Table IV. Summary of model refinement process with pharmacogenomic data set

Covariates	Models	-2 LLD	
		First selection	Second selection
Model 1	CL/F = $(\theta_1 + \theta_4 \cdot \text{XPOD}) \cdot \text{SIZE} \cdot \text{EXP}(-\theta_5 \cdot \text{AST}/53)$ (if $\text{POD} < 21$, then $\text{XPOD} = \text{POD}$; otherwise, $\text{XPOD} = 21$); $\text{V/F} = \theta_2 \cdot \text{SIZE}$	(OBJ = 7202.70)	
Effect of native intestine on initial CL/F	CL/F = $(\theta_1 + \theta_6^{\text{iFLAG}} + \theta_4 \cdot \text{XPOD}) \cdot \text{SIZE} \cdot \text{EXP}(-\theta_5 \cdot \text{AST}/53)$		
Intestinal MDR1 mRNA	iFLAG = 1 if recipient was high expressor; otherwise, 0	17.54†	17.04†‡
Intestinal CYP3A4 mRNA	iFLAG = 1 if recipient was high expressor; otherwise, 0	1.23	
Intestinal CYP3A5*1 allele	iFLAG = 1 if recipient was CYP3A5*1 allele carrier; otherwise, 0	1.45	
Effect of graft liver on recovery of CL/F	CL/F = $(\theta_1 + \theta_4 \cdot \theta_6^{\text{hFLAG}} \cdot \text{XPOD}) \cdot \text{SIZE} \cdot \text{EXP}(-\theta_5 \cdot \text{AST}/53)$		
Hepatic MDR1 mRNA	hFLAG = 1 if recipient was high expressor; otherwise, 0	0.15	
Hepatic CYP3A4 mRNA	hFLAG = 1 if recipient was high expressor; otherwise, 0	3.96†	2.89
Hepatic CYP3A5*1 allele	hFLAG = 1 if donor was CYP3A5*1 allele carrier; otherwise, 0	28.06†‡	

A high expressor of MDR1 and CYP3A4 in the native intestine and in the graft liver, respectively, was defined by an mRNA level greater than the median value (shown in Table II).
iFLAG, Indicator variable associated with intestine; hFLAG, indicator variable associated with hepatic graft.
†Statistically significant difference ($P < .05$) in goodness of fit from model 1 in first selection or from model including hepatic CYP3A5*1 allele in second selection.
‡The covariate showing the largest improvement of fit was incorporated into the model.



Conclusiones



- La farmacocinética y la farmacodinamia junto con la farmacogenómica son herramientas que nos ayudan en la optimización terapéutica
- Es necesario
 - Identificar poblaciones
 - ✦ Grupos de riesgo
 - ✦ Patologías crónicas
 - ✦ Patologías con alta morbi/mortalidad
 - ✦ Tratamientos con RA muy graves
 - ✦ Etc
 - EC que demuestren la utilidad clínica de la integración de todas estas herramientas

Grupo PK-gen



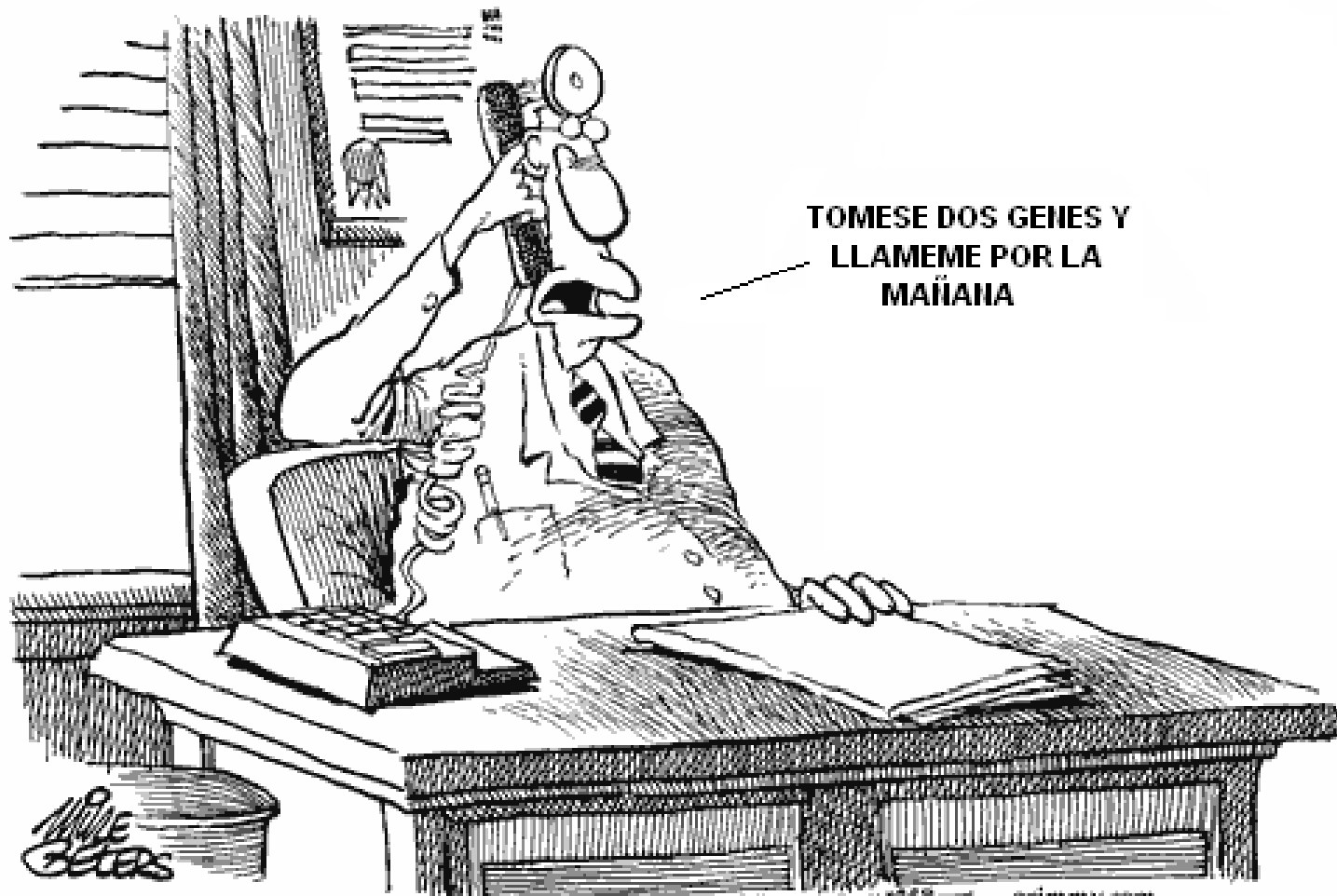
Azucena Aldaz
María Outeda
Patricio Más
Benito García
Rafael Ferriols
Reme Marques
Begoña Porta
Dolores Aumente
Victoria Calvo
Rosa Farré
Dolors Soy







"Here's my
sequence..."



TOMESE DOS GENES Y
LLAMEME POR LA
MAÑANA

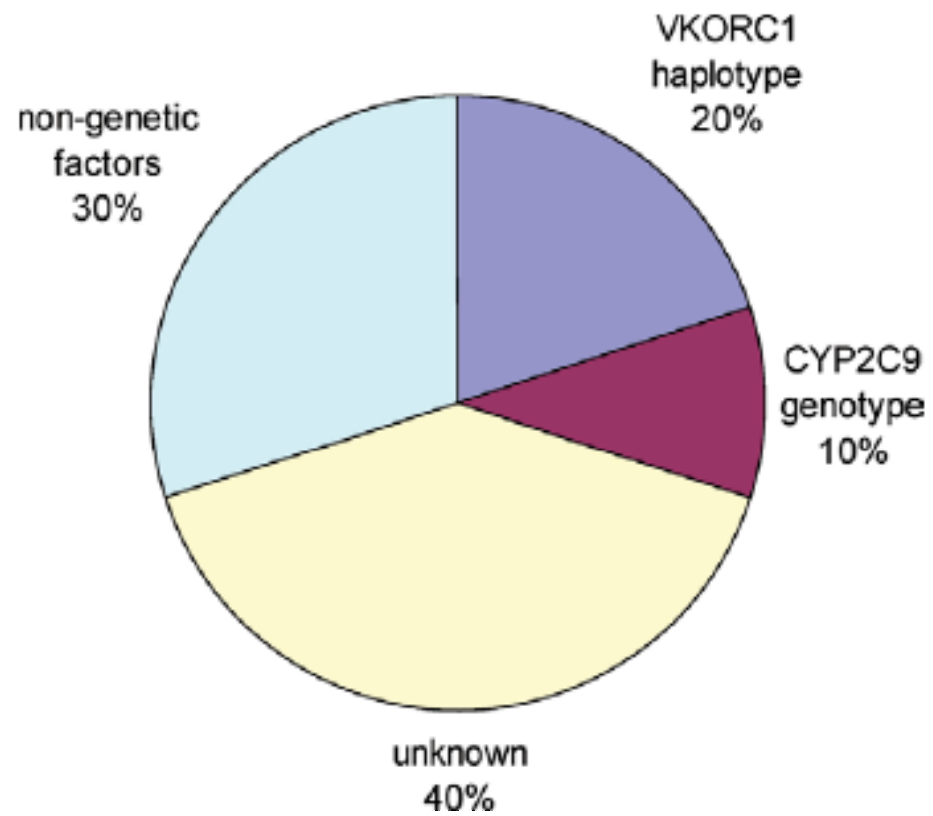
Farmacogenómica

The study of heredity as it relates to the absorption, distribution, elimination, and action of medicines

A tool to limit variability and individualize therapy

- Efecto farmacológico es resultante de la interacción de varios genes que actúan codificando proteínas envueltas en el metabolismo, transporte, distribución y acción del fármaco

Variabilidad de la dosis de warfarina



Warfarin and CYP2C9

- Widely prescribed anticoagulant drug used to prevent blood clots
- Narrow range between efficacy and toxicity
- Large variability in the dose required to achieve therapeutic anticoagulation
 - Doses vary 10-fold between people
- CYP2C9 is the enzyme responsible for the metabolism of warfarin
- SNPs exist in CYP2C9 gene that decrease the activity of the CYP2C9 metabolizing enzyme

Table V. Examples of pharmacogenetic CYP450 polymorphisms and associated potential risks for serious adverse drug reactions^[6,133]

Polymorphism	Potential serious adverse drug reactions
CYP2C9 PM	Phenytoin intoxication; ^[134,135] over anticoagulation with warfarin ^[129,136] or similar anticoagulation drugs; bleeding or hypoglycaemia with tolbutamide or glipizide ^[137,138]
CYP2C19 PM	Barbiturate intoxication; over-sedation with diazepam
CYP2D6 PM	Proarrhythmic and other toxic effects with antiarrhythmics; QT interval prolongation/torsade de pointes and anticholinergic delirium with tricyclic antidepressants in PMs; extrapyramidal symptoms with typical antipsychotics in PMs ^[139]
CYP2D6 UM	Opioid intoxication with codeine in UMs ^[119]

PM = poor metaboliser; UM = ultra-rapid metaboliser.